



Northeastern University  
Library

CHEMISTRY BUILDING







# HANDBUCH DER EXPERIMENTELLEN PHARMAKOLOGIE

BEARBEITET VON

J. BOCK-KOPENHAGEN · R. BOEHM-LEIPZIG · E. BÜRGI-BERN · M. CREMER-BERLIN · ARTHUR R. CUSHNY-EDINBURGH · WALTER G. DIXON-CAMBRIDGE · A. ELLINGER-FRANKFURT A. M. · PH. ELLINGER-HEIDELBERG · E. ST. FAUST-BASEL · F. FLURY-WÜRZBURG · H. FÜHNER-LEIPZIG · R. GOTTLIEB-HEIDELBERG · A. HEFFTER-BERLIN · W. HEUBNER-GÖTTINGEN · P. HEYMANN-WIESBADEN · R. HÖBER-KIEL · REID HUNT-BOSTON · MARTIN JACOBY-BERLIN · G. JOACHIMOGLU-BERLIN · A. JODLBAUER-MÜNCHEN · R. KOBERT-ROSTOCK † · M. KOCHMANN-HALLE A. S. · A. LOEWY-DAVOS · R. MAGNUS-UTRECHT · J. POHL-BRESLAU · E. POULSSON-CHRISTIANIA · E. ROHDE-HEIDELBERG † · E. ROST-BERLIN · A. SCHNABEL-BERLIN · R. W. SEUFFERT-BERLIN · E. SIEBURG-HAMBURG · K. SPIRO-BASEL · E. STARKENSTEIN-PRAG · W. STRAUB-MÜNCHEN · P. TRENDELENBURG-ROSTOCK

HERAUSGEGEBEN VON

**A. HEFFTER**

PROFESSOR DER PHARMAKOLOGIE AN DER UNIVERSITÄT BERLIN

## ERSTER BAND

KOULENOXYD — KOULENSÄURE — STICKSTOFFOXYDUL — NARKOTICA DER ALIPHATISCHEN REIHE — AMMONIAK UND AMMONIUMSALZE — AMMONIAKDERIVATE · ALIPHATISCHE AMINE UND AMIDE · AMINOSÄUREN — QUARTÄRE AMMONIUMVERBINDUNGEN UND KÖRPER MIT VERWANDTER WIRKUNG — MUSCARINGRUPPE — GUANIDINGRUPPE — CYANWASSERSTOFF · NITRILGLUCOSIDE · NITRILE · RHODANWASSERSTOFF · ISOCYANIDE — NITRITGRUPPE — TOXISCHE SÄUREN DER ALIPHATISCHEN REIHE — AROMATISCHE KOULENWASSERSTOFFE — AROMATISCHE MONAMINE — DIAMINE DER BENZOLREIHE — PYRAZOLONABKÖMMLINGE — CAMPHERGRUPPE — ORGANISCHE FARBSTOFFE

MIT 127 TEXTABBILDUNGEN UND 2 FARBIGEN TAFELN



BERLIN

VERLAG VON JULIUS SPRINGER

1923



QP  
905  
H3  
O.S.  
Bd. 1

Copyright vested in the Alien Property Custodian, 1944, pursuant to law.

Published and distributed in the Public Interest by Authority of the  
Alien Property Custodian under License No. A-633

Published by  
**J. W. EDWARDS**

Lithoprinted by  
**EDWARDS BROTHERS, INC.**  
Ann Arbor, Michigan, U.S.A.  
1945

ALLE RECHTE, INSBESONDERE DAS DER ÜBERSETZUNG  
IN FREMDE SPRACHEN, VORBEHALTEN.  
COPYRIGHT 1923 BY JULIUS SPRINGER IN BERLIN.

## Inhaltsverzeichnis.

	Seite
<b>J. Bock-Kopenhagen:</b> Das Kohlenoxyd. (Mit 10 Textabbildungen) . . . . .	1
<b>A. Loewy-Davos:</b> Kohlensäure. (Mit 2 Textabbildungen). . . . .	73
<b>J. Bock-Kopenhagen:</b> Das Stickstoffoxydul. . . . .	122
<b>M. Kochmann-Halle:</b> Inhalationsanaesthetica. (Mit 11 Textabbildungen) . . . .	133
<b>M. Kochmann-Halle:</b> Alkohol. (Mit 24 Textabbildungen) . . . . .	262
<b>M. Kochmann-Halle:</b> Schlafmittel. (Mit 3 Textabbildungen). . . . .	389
<b>M. Kochmann-Halle:</b> Theorie der Wirkung der Narkotica aus der Alkoholreihe (Theorie der Narkose). (Mit 1 Textabbildung) . . . . .	449
<b>Paul Trendelenburg-Rostock i. M.:</b> Ammoniak und Ammoniumsalze. (Mit 4 Text- abbildungen) . . . . .	470
<b>Paul Trendelenburg-Rostock i. M.:</b> Ammoniakderivate (Hydroxylamin, Hydrazin), Aliphatische Amine und Amide, Aminosäuren. (Mit 6 Textabbildungen) . . .	504
<b>Paul Trendelenburg-Rostock:</b> Quartäre Ammoniumverbindungen und Körper mit verwandter Wirkung (ausschließlich Muscarin und quartäre Farbstoffammonium- basen). (Mit 12 Textabbildungen). . . . .	564
<b>H. Fühner-Leipzig:</b> Die Muscaringruppe. (Mit 12 Textabbildungen). . . . .	640
<b>H. Fühner-Leipzig:</b> Die Guanidingruppe. (Mit 3 Textabbildungen) . . . . .	684
<b>Reid Hunt-Boston:</b> Cyanwasserstoff, Nitrilglucoside, Nitrile, Rhodanwasserstoff, Isocyanide . . . . .	702
<b>Arthur R. Cushny-Edinburgh:</b> Die Nitritgruppe. (Mit 11 Textabbildungen). . .	833
<b>J. Pohl-Breslau:</b> Toxische Säuren der aliphatischen Reihe. (Mit 10 Textabbildungen) 860	860
<b>A. Ellinger-Frankfurt a. M.:</b> Aromatische Kohlenwasserstoffe, Phenole, Aromatische Säuren, Aromatische Alkohole, Aldehyde, Ketone, Chinone, Nitroverbindungen	871
<b>E. Rohde-Heidelberg †:</b> Aromatische Monamine . . . . .	1049
<b>G. Joachimoglu-Berlin:</b> Diamine der Benzolreihe . . . . .	1093
<b>E. Rohde-Heidelberg †:</b> Pyrazolonabkömmlinge. (Mit 5 Textabbildungen) . . .	1106
<b>R. Gottlieb-Heidelberg:</b> Die Camphergruppe. (Mit 13 Textabbildungen) . . . .	1147
<b>H. Fühner-Leipzig:</b> Die Gruppe der organischen Farbstoffe. (Mit 2 Tafeln) . . .	1199





# Kohlenoxyd.

Von

**Johannes Bock-Kopenhagen.**

Mit 10 Textabbildungen.

Das Kohlenoxyd, CO, ist ein farb-, geruch- und geschmackloses Gas, das sich nur äußerst schwer verdichten läßt. Es verbrennt an der Luft mit hellblauer Flamme zu Kohlensäure, unterhält aber nicht die Verbrennung. Sein Absorptionskoeffizient im Wasser wurde zuerst von Bunsen<sup>1)</sup> bestimmt, der bei Temperaturen zwischen 0 und 20° folgende Formel dafür angab:

$$\alpha = 0,032874 - 0,00081632 t + 0,000016421 t^2.$$

Später hat Winkler<sup>2)</sup> den Absorptionskoeffizienten des Kohlenoxyds im Wasser bestimmt. Seine Zahlen weichen, wie die folgende Tabelle zeigt, nicht unbedeutend von den Bunsenschen ab.

Absorptionskoeffizient des Kohlenoxyds im Wasser.

Temperatur	Bunsen	Winkler
0°	0,03287	0,03537
5°	0,02920	0,03149
10°	0,02635	0,02816
15°	0,02432	0,02543
20°	0,02312	0,02319
25°		0,02142
30°		0,01998
35°		0,01877
40°		0,01775

Sowohl Bunsen wie Winkler haben für eine Reihe anderer Gase, z. B. Sauerstoff und Stickstoff, die Absorptionskoeffizienten bestimmt. Während die von Bunsen angegebenen Zahlen hier bedeutende Abweichungen von den von allen anderen Forschern gefundenen Werten aufweisen, stimmen Winklers Koeffizienten mit letzteren genau überein. Man darf somit bei physiologischen Berechnungen auch für das Kohlenoxyd nur die von Winkler angegebenen Werte benutzen. Butterfield<sup>3)</sup> fand bei 20° den Absorptionskoeffizienten 0,0235.

Das Kohlenoxyd ist in vulkanischen Gasen<sup>4)</sup> nachgewiesen worden und findet sich in den Blasen einer Tangart (s. S. 3), kommt aber sonst kaum in

<sup>1)</sup> R. Bunsen, Gasometrische Methoden. 1857. 2. Aufl. 1877, S. 211.

<sup>2)</sup> L. W. Winkler, Ber. d. deutsch. chem. Ges. **34**, 1408 (1901).

<sup>3)</sup> E. E. Butterfield, Zeitschr. f. physiol. Chemie **62**, 210 (1909).

<sup>4)</sup> H. Moissan, Compt. rend. de l'Acad. des Sc. **135**, 1085 (1902).

der Natur vor. Es verbindet sich der allgemeinen Annahme nach nicht mit Sauerstoff, weder im zerstreuten Tageslicht, noch im Sonnenlicht<sup>1)</sup>; doch berichten Potain und Drouin<sup>2)</sup>, daß kleine mit Luft vermischte Mengen Kohlenoxyd sich langsam in Kohlensäure umbilden. Das Ozon<sup>3)</sup> bildet das Kohlenoxyd nicht in Kohlensäure um. CO reduziert Palladiumchlorür, ist übrigens bei gewöhnlicher Temperatur ein sehr indifferentes Gas, das nicht geneigt ist, sich mit anderen Stoffen zu verbinden.

Ein Gemisch von Luft oder Sauerstoff und Kohlenoxyd wird, wenn letzteres Gas in größerer Menge vertreten ist, bei Entzündung unter Kohlensäurebildung explodieren. Kleine Kohlenoxydmengen lassen sich bei Vorhandensein von Sauerstoff in einem Gasrezipienten mittels eines glühenden Platindrahtes langsam, aber vollständig verbrennen. Das Kohlenoxyd wird von einer salzsäuren oder ammoniakalischen Kupferchlorürlösung vollständig absorbiert.

Das Kohlenoxyd bildet sich bei unvollständiger Verbrennung von Kohlen oder Kohlen enthaltenden Stoffen. Es kommt daher im Kohlendampf vor, der sich beim Verbrennen von Kohlen, Torf oder Holz bei ungenügendem Zutritt von Luft entwickelt, also am leichtesten in geschlossenen Räumen. Bei Anwendung von Kohlenbecken, bei schlecht ventilierten Öfen, bei Feuersbrünsten und bei Grubenbrand veranlaßt das Kohlenoxyd oft Vergiftungen. Ferner findet es sich in nicht geringer Menge in der Tunneluft<sup>4)</sup>, von den Lokomotiven herrührend, im Tabakrauch, in der Luft von Hochöfen und Fabrikschlotten, wie es auch den Hauptbestandteil vieler Explosionsgase bildet. Sodann findet es sich in sehr abwechselnder Menge, gewöhnlich 6—11%, im Leuchtgas, und in noch größerer Menge in dem zu technischen Zwecken benutzten Generatorgas (35—40% CO) sowie im Wassergas (ca. 40% CO).

In reinem Zustand gewinnt man das Kohlenoxyd durch Erhitzung von Oxalsäure oder oxalsäuren Salzen mit konzentrierter Schwefelsäure, wodurch gleiche Volumina Kohlenoxyd und Kohlensäure entstehen, oder durch Erhitzung von Ameisensäure oder ameisensäuren Salzen mit konzentrierter Schwefelsäure. Auch bei Erhitzung von Ferrocyankalium mit konzentrierter Schwefelsäure entwickelt sich Kohlenoxyd.

**Die Wirkungen des Kohlenoxyds auf Eiweißkörper und Enzyme.** Daß ein in chemischer Beziehung so indifferenter Stoff wie das Kohlenoxyd auf die Eiweißkörper eine ausgesprochene Wirkung haben sollte, ist nicht zu erwarten. Von den Verbindungen mit Hämoglobin und dessen Spaltungsprodukten abgesehen, ist es auch nicht bekannt, daß das Kohlenoxyd mit den Eiweißkörpern Verbindungen eingeht oder auf sie wirkt.

Über die Wirkung des Kohlenoxyds auf die Enzyme liegen nur ganz vereinzelte Untersuchungen vor. Herzen<sup>5)</sup> berichtet, daß das Trypsin der Pankreas von Hunden, die mit Kohlenoxyd getötet sind, seine Wirksamkeit verloren hat, und er meint, daß unter diesen Umständen ein Rückschlag zu Zymogen stattfindet. Bei Durchleitung von Sauerstoff gelingt es, — wenn auch nicht immer — das Pankreasinfus wieder wirksam zu machen. Nach Nasse<sup>6)</sup> hindert das Kohlenoxyd — wie reiner Sauerstoff — die Wirkung der Invertase auf Rohrzucker, wenn keine Kohlensäure vorhanden ist. Nasse gibt an, daß die

<sup>1)</sup> Remsen u. Southworth, The Amer. Journ. of Sc. [3] **11**, 136; zit. nach Dammar, Anorgan. Chemie II, I, 353 (1894).

<sup>2)</sup> Potain u. Drouin, Compt. rend. de l'Acad. des Sc. **126**, 938 (1898).

<sup>3)</sup> J. Remsen u. M. S. Southworth, Ber. d. deutsch. chem. Ges. **8**, 1415 (1815).

<sup>4)</sup> Angelo Mosso, La respirazione nelle gallerie etc. Milano 1900.

<sup>5)</sup> Alexander Herzen, Archiv f. d. ges. Physiol. **30**, 308 (1883).

<sup>6)</sup> Otto Nasse, Archiv f. d. ges. Physiol. **15**, 471 (1883).



Ptyalinwirkung auf Glykogen nicht vom Vorhandensein von CO beeinflusst wird.

**Die Wirkungen des Kohlenoxyds auf Bakterien, höhere Pflanzen, Amöben, wirbellose Tiere usw.** Auch auf Bakterien hat das Kohlenoxyd nur eine geringe Wirkung. So fand Frankland<sup>1)</sup>, daß ein Bruchteil von Choleraspirillenkolonien und ein sehr kleiner Bruchteil von Finklerschen Spirillen in reinem Kohlenoxyd zur Entwicklung kamen, und daß dies Gas keine ausgesprochene keimtötende Wirkung hatte. Kladakis<sup>2)</sup> fand, daß Leuchtgas den *Staphylococcus pyog. aureus* und Milzbrand tötete, meint aber, daß dies nicht auf dem Kohlenoxyd, sondern auf anderen Bestandteilen des Leuchtgases beruhe. Dagegen wurde der Proteus vulgaris nicht vom Leuchtgas beeinflusst.

Wenn Bierhefe in einer Kohlenoxyd-Atmosphäre gestanden hat, wird sie nach Bernard<sup>3)</sup> auf gewöhnliche Weise Gärung hervorrufen. *Saccharomyces cerevisiae* erleidet hiernach keinen Schaden durch das Kohlenoxyd.

Die höheren Pflanzen scheinen entweder gar keinen oder nur sehr geringen Schaden durch das Kohlenoxyd zu erleiden. Bernard<sup>3)</sup> gibt an, daß die Samen der Gartenkresse in einer Glocke, die Luft mit einem Gehalt von  $\frac{1}{6}$  Kohlenoxyd enthielt, nicht keimten. Die Samen wurden jedoch nicht getötet und keimten später an der freien Luft. Linosier<sup>4)</sup> fand, daß Samen von Kresse und Salat in einer Atmosphäre zu keimen vermochten, die 79% Kohlenoxyd enthielt; jedoch wurde, wenn die Atmosphäre über 50% Kohlenoxyd enthielt, eine leichte Verzögerung der Keimung festgestellt. Paasch<sup>5)</sup> gibt an, daß die Keimung von Kressensamen in einem Gemisch von Kohlenoxyd und atmosphärischer Luft zu gleichen Teilen eine langsame und unvollständige ist. Bottomlay und Jackson<sup>6)</sup> fanden, daß das *Tropaeolum magnum* in 70% Kohlenoxyd gut wuchs, wenn nur genügend Sauerstoff vorhanden war. Sie fanden, daß Samen in sterilisiertem Sand in einem 65% CO und keine Kohlensäure enthaltenden Luftgemisch keimen, kleine Pflanzen bilden und sich ca. 3 Wochen normal entwickeln können, und meint daher, daß die grünen Pflanzen Kohlenoxyd assimilieren können. Wenn letztere Ansicht auch nach Kraschéninnikoffs<sup>7)</sup> Untersuchungen nicht stichhaltig ist, so tun doch Bottomlay und Jacksons Versuche unzweifelhaft dar, daß CO kaum einen ausgesprochen schädlichen Einfluß auf Pflanzen auszuüben vermag.

Kohlenoxyd ist nach Langdon und Evanston<sup>8)</sup> in den Blasen des an der Westküste Amerikas vorkommenden Tanges *Nerocystis luetkeana* in Mengen von 1–12%, im Mittel 4%, gefunden. Wird aus den Blasen das Kohlenoxyd mit Sauerstoff ausgewaschen, wird in wenigen Tagen neues Kohlenoxyd gebildet. Anwesenheit von Sauerstoff ist eine Bedingung für die Bildung des Kohlenoxyds, welches von den genannten Forschern als ein Atmungsprodukt des Tanges betrachtet wird.

Herlitzka<sup>9)</sup> fand bei Untersuchungen über Infusorien und Para-

<sup>1)</sup> Percy Frankland, Zeitschr. f. Hyg. **6**, 13 (1889).

<sup>2)</sup> P. M. Kladakis, Über die Einwirkung des Leuchtgases auf die Lebenstätigkeit der Mikroorganismen. Diss. Tübingen 1890.

<sup>3)</sup> Claude Bernard, Substances toxiques et médicamenteuses. p. 200, 1857.

<sup>4)</sup> Linosier, Compt. rend. de la Soc. de Biol. **41** (S. 9, T. 1), 1 (1889).

<sup>5)</sup> K. Paasch, Einwirkung des Kohlenoxyds auf Kaltblüter. Diss. Würzburg 1901.

<sup>6)</sup> B. Bottomlay u. H. Jackson, Proc. Roy. Soc. of London **72**, 130 (1904).

<sup>7)</sup> Th. Kraschéninnikoff, Revue génér. de Botan. **21**, 177 (1909).

<sup>8)</sup> S. C. Langdon, Journ. Americ. Chem. Soc. **39**, 149 (1917), S. C. Langdon u. W. R. G. Evanston, Ibid. **42**, 641 (1920).

<sup>9)</sup> A. Herlitzka, Arch. ital. de Biol. **34**, 417 (1900).



maezien, daß ein 4stündiger Aufenthalt in reinem CO in keinem nachweisbaren Grade auf sie wirke.

Auf den Verlauf der Flimmerbewegung (Flimmerepithel von Anodonta) ist das Kohlenoxyd nach Kühne<sup>1)</sup> ohne Wirkung.

Die Wirkung des Kohlenoxyds auf die wirbellosen Tiere ist sehr gering. So werden Käfer, Blutegel, Schaben und Krebse<sup>2)</sup>, Schnecken<sup>3)</sup> Mehlwürmer und Regenwürmer<sup>4)</sup> sich lange Zeit in einer großen Menge von Kohlenoxyd enthaltenden Atmosphäre aufhalten können, ohne Vergiftungserscheinungen darzubieten. Mosso<sup>5)</sup> gibt doch an, daß Hundeläuse durch eine wenige Prozente enthaltende Atmosphäre in einen krankhaften Zustand geraten.

**Die Wirkungen des Kohlenoxyds auf höhere Tiere. Örtliche Wirkung.** Daß ein in chemischer Beziehung so indifferenten Stoff wie das Kohlenoxyd ausgesprochene örtliche Wirkungen ausüben sollte, ist a priori nicht wahrscheinlich und bisher auch nicht dargetan worden. Kaltblüter weisen in einer Atmosphäre von reinem Kohlenoxyd keine Symptome von örtlicher Reizung der Haut auf. Weder bei subkutanen noch bei intraperitonealen Injektionen an Warmblütern liegen in der Literatur Beschreibungen von Erscheinungen vor, welche auf eine örtliche Reizwirkung des Kohlenoxyds deuten, noch haben die Tiere Unruhe oder andere Anzeichen einer lokalen Reizung aufgewiesen. Der einzige, der dem Kohlenoxyd eine örtliche Wirkung beigelegt hat, ist Marcacci<sup>6)</sup> welcher meint, daß das Kohlenoxyd eine starke örtliche Wirkung auf die oberen Respirationswege ausübt und durch die dortigen sensitiven Nerven reflektorisch die schweren Symptome — Krämpfe, Herz- und Atmungslähmungen — hervorruft, die bei schnell verlaufenden Vergiftungen sofort nach Anfang der Inhalation zu beobachten sind. Er stützt diese Annahme auf die Beobachtung, daß tracheotomierte Tiere bei Kohlenoxydinhalation ohne Exzitation irgendwelcher Art in die späteren Vergiftungszustände hinübergangen, wohingegen sich bei Tieren, die durch den Kehlkopf atmeten, eine starke Exzitation entwickelte. Die Durchschneidung des Vagus sollte das Eintreten der primären Wirkung auf das Herz verhindern. Das Kohlenoxyd sollte also in ähnlicher Weise auf die Atmung und das Herz wirken wie nach Paul Bert das Chloroform, d. h. reflektorisch durch Reizung der Larynx.

Marcaccis Angaben sind seitdem nicht bestätigt worden und werden von Benedicenti und Treves<sup>7)</sup> entschieden zurückgewiesen, indem diese Forscher auch nach der Durchschneidung des Vagus bei Injektion von großen Mengen von Kohlenoxyd in die Trachea plötzlichen Blutdruckfall und Respirationshemmung beobachteten und dattaten, daß man, wenn man nach einer Tracheotomie einen Kohlenoxydstrom von der Tracheotomiewunde nach oben durch die Larynx sandte, keinerlei Veränderung der Herzfunktion noch der Atmung bemerkte. Benedicenti und Treves meinen, daß Marcaccis Resultate darauf beruhen müssen, daß sein Kohlenoxyd bedeutende Mengen Kohlensäure enthielt.

Da das Kohlenoxyd ein ausgesprochenes Blutgift ist und seine Aufnahme im Organismus sowie seine Wirkung darauf von diesem Gesichtspunkt aus betrachtet werden muß, ist es notwendig, die Erörterung der Wirkungen des

<sup>1)</sup> W. Kühne, Archiv f. mikroskop. Anat. **2**, 272 (1866).

<sup>2)</sup> Pokrowsky, Arch. f. (Anat. u.) Physiol. 1866, S. 59.

<sup>3)</sup> Linossier, Compt. rend. de la Soc. de Biol. **41** (S. 9, T. 1), 1 (1889).

<sup>4)</sup> F. Wachholz u. F. Worgitzki, Arch. f. d. ges. Physiol. **112**, 361 (1906).

<sup>5)</sup> A. Mosso, Arch. ital. die Biol. **35**, 74 (1901).

<sup>6)</sup> A. Marcacci, Arch. ital. de Biol. **19**, 115 (1893).

<sup>7)</sup> A. Benedicenti u. Z. Treves, Arch. ital. de Biol. **34**, 372 (1900).

Kohlenoxyds auf den Organismus mit einer Darstellung seiner Wirkung auf das Blut einzuleiten.

Die charakteristische Farbe, die das Blut, und zwar namentlich das der Venen bei der Kohlenoxydvergiftung annimmt, scheint zuerst von Troja<sup>1)</sup> beobachtet worden zu sein, welcher fand, daß das Blut von einem mit Kohlendampf erstickten Tiere im ganzen Kreislaufsystem eine purpurrote Farbe hatte. Später fand Marye<sup>2)</sup>, daß das Aderlaßblut bei Kohlenoxydvergiftung rot war, und er berichtet, daß er in den Leichen bei kurz nach dem Tode ausgeführter Sektion rotes Blut angetroffen hat. Olivier d'Angers<sup>3)</sup> fand in 4 Fällen von Kohlendunstvergiftung und 1 Falle von Leuchtgasvergiftung bei der Sektion hellrotes Blut.

Erst durch Claude Bernards<sup>4)</sup> experimentelle Untersuchungen wurde aber ein Verständnis der Kohlenoxydwirkung auf das Blut gewonnen. Bernard zeigte, daß venöses Aderlaßblut eine glänzende rote Farbe annimmt, wenn es mit Kohlenoxyd in Berührung kommt, und daß das dunkle Venenblut eines Hundes sich immer mehr rötete, zuletzt hochrot wurde, allmählich wie das Tier mehr Kohlenoxyd einatmete. Er fand, daß diese rote Farbe sehr beharrlich war; er hat sie sich drei Wochen halten gesehen. Ferner daß das Kohlenoxyd, wenn man es mit Blut in Berührung bringt, vom Blut aufgenommen wird, während der Sauerstoff ausgetrieben wird, „que l'oxyde de carbone déplace l'oxygène du sang et produit son exhalation“ (S. 172). Blut, das mit Kohlenoxyd in Berührung war, nimmt danach nur unbedeutende Mengen Sauerstoff auf. Die Form der Blutkörperchen bleibt bei Kohlenoxydvergiftungen unverändert. Bernard schließt aus seinen Untersuchungen, daß das Kohlenoxyd auf das Blut wirkt, und daß durch diese Einwirkung die roten Blutkörperchen außerstand gesetzt werden, die Atmung zu unterhalten; es entsteht wegen Mangels an Sauerstoff eine Vergiftung. Die roten Blutkörperchen werden gewissermaßen paralytisch; es ist, als existierten sie nicht mehr. Er parallelisiert die Kohlenoxydvergiftung mit der durch sehr große Aderlässe hervorgerufenen Wirkung. In einer späteren Arbeit benutzt Bernard<sup>5)</sup> das Vermögen des Kohlenoxyds, den Sauerstoff aus dem Blute auszutreiben, als Mittel zur Bestimmung der Sauerstoffmenge des Blutes.

Ungefähr gleichzeitig mit dem Erscheinen von Bernards erster Arbeit veröffentlichte F. Hoppe-Seyler<sup>6)</sup>, der von Wolff darauf aufmerksam gemacht worden war, daß dieser bei verunglückten Minenarbeitern und bei Kaninchen, die mit Kohlenoxyd getötet worden waren, hellrotes Blut im Herzen gefunden hatte, seine Untersuchungen über das Verhalten des Blutes gegenüber Kohlenoxyd. Er wies nach, daß sowohl venöses als arterielles Blut bei Durchleitung von Kohlenoxyd eine charakteristische violett-kirschenrote Farbe annahm. Wässrige Lösungen des Blutrotes verhielten sich in derselben Weise, und die Farbe schwand nicht bei Evakuieren und gleichzeitiger Erwärmung. Die Farbe des Kohlenoxydblutes schwand nicht beim Schütteln mit Luft noch bei Verwesung. Er betrachtet es danach als wahrscheinlich, daß das veränderte Hämatoglobulin nicht mehr fähig ist, seine Funktion als Träger des Sauerstoffs

<sup>1)</sup> M. Troja, *Observations sur la Physique* **11**, 173 (1778). Betreffe älterer Nachrichten über Vergiftungen mit Kohlendunst siehe L. Lewin, *Die Kohlenoxydvergiftung*. Berlin 1920.

<sup>2)</sup> Marye, *De l'asphyxie par la vapeur du charbon*. p. 23. Paris 1837.

<sup>3)</sup> Ollivier d'Angers, *Annales d'hygiène publ.* **20**, 114 (1838).

<sup>4)</sup> Claude Bernard, *Leçons sur les effets des substances toxiques et médicamenteuses*. p. 157ff. Paris 1857.

<sup>5)</sup> Claude Bernard, *Liquides de l'organisme*. p. 365. Paris 1859.

<sup>6)</sup> F. Hoppe, *Virchows Archiv* **11**, 288 (1857).

zu erfüllen. In einer späteren Arbeit zeigt Hoppe - Seyler<sup>1)</sup>, daß eine Kohlenoxydvergiftung tödlich sein kann, auch wenn das Blut nicht mit Kohlenoxyd gesättigt ist.

Lothar Meyer<sup>2)</sup> zeigte, daß dasselbe Blut dieselbe Menge von Sauerstoff und von Kohlenoxyd aufnehmen kann. Da diese Mengen im einfachen Atomverhältnisse zueinander stehen, betrachtet er es als wahrscheinlich, daß ein und derselbe Bestandteil des Blutes sich sowohl mit Sauerstoff als mit Kohlenoxyd verbinden kann. Ferner fand er, daß der im Blute chemisch gebundene Sauerstoff durch Kohlenoxyd vollständig ausgetrieben und durch ein gleiches Volumen dieses Gases ersetzt wird. L. Hermann<sup>3)</sup> zeigte sodann, daß durch Stickoxyd in einer Lösung von Kohlenoxydhämoglobin das Kohlenoxyd freigemacht und vom Stickoxyd substituiert wird.

Die Verbindung von Kohlenoxyd mit dem Blutfarbstoff, das Kohlenoxydhämoglobin ist durch Fällung einer mit CO gesättigten Blutlösung mit Alkohol von Hoppe - Seyler<sup>4)</sup> hergestellt worden. Es fällt das Kohlenoxydhämoglobin in großen Krystallen aus, die, was die Form betrifft, von dem entsprechenden Oxyhämoglobin nicht abweichen. Die Krystalle sind schwerer löslich in Wasser, als die entsprechende Oxyhämoglobinverbindung und zeigen geringere Zersetzlichkeit.

Das Spektrum des Kohlenoxydhämoglobins wurde gleichfalls zuerst von Hoppe - Seyler<sup>5)</sup> untersucht, der in Übereinstimmung mit allen späteren Forschern fand, daß es dem des Oxyhämoglobins sehr ähnlich sei, daß aber die Kohlenoxydhämoglobinslösungen das blaue Licht viel weniger absorbieren als die Oxyhämoglobinslösungen, und daß beide allerdings

dunkle Absorptionsstreifen zwischen D und b aufweisen, daß diese aber für die Lösungen des Oxyhämoglobins etwas näher nach der Linie D hin liegen, als die des Kohlenoxydhämoglobins. Rost, Franz und Heise<sup>6)</sup> machen darauf aufmerksam, daß Hoppe - Seylers Messungen ausweisen, daß die Entfernung zwischen den beiden Absorptionsstreifen im Spektrum des Kohlenoxydhämoglobins geringer ist als die des Oxyhämoglobins, was, wie die obengenannten von Hoppe - Seyler hervorgehobenen Unterschiede, auch aus den von ihnen ausgeführten photographischen Aufnahmen der betreffenden Blutspektren hervorgeht (siehe Abb. 1). Soret<sup>7)</sup> hat gezeigt, daß das Spektrum des Kohlenoxydhämoglobins auch im Violetteinen Streifen besitzt, wie es auch die photographischen Aufnahmen von Rost, Franz und Heise zeigen. Nach Formáneck<sup>8)</sup> (direkte Beobachtung) liegen die Absorptionsmaxima der zwei Absorptions-

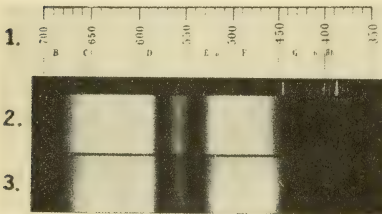


Abb. 1. (Nach Rost, Franz u. Heise.)  
2. Oxyhämoglobin.  
3. Kohlenoxydhämoglobin.

<sup>1)</sup> F. Hoppe, Virchows Archiv **13**, 104 (1858).

<sup>2)</sup> Lothar Meyer, Zeitschr. f. ration. Med. **3**, R. **5**, 83 (1859).

<sup>3)</sup> L. Hermann, Archiv f. Anat., Physiol. u. wissensch. Med. **1865**, 469.

<sup>4)</sup> Hoppe - Seyler, Medizinisch-chemische Untersuchungen **2**, 201.

<sup>5)</sup> Hoppe - Seyler, Medizinisch-chemische Untersuchungen **2**, 203.

<sup>6)</sup> E. Rost, Fr. Franz u. R. Heise, Arbeiten a. d. Kais. Gesundheitsamt **32**, 281 (1909).

<sup>7)</sup> J. L. Soret, Compt. rend. de l'Acad. des Sc. **87**, 708 (1878); **97**, 1269 (1883).

<sup>8)</sup> J. Formáneck, Zeitschr. f. analyt. Chemie **40**, 501 (1901).



streifen des Kohlenoxydhämoglobins in Gelb-Grün bei  $\lambda = 571$  und  $\lambda = 537,5$ , nach Lewin, Miethe und Strenger<sup>1)</sup> (photographische Aufnahmen) liegen die Absorptionsmaxima der drei Linien des Kohlenoxydhämoglobinspektrums bei  $\lambda = 570$ ,  $\lambda = 542$  und  $\lambda = 416$ .

Das Absorptionsverhältnis, d. h. das Verhältnis zwischen der Konzentration und dem Extinktionskoeffizienten ist, was das Kohlenoxydhämoglobin betrifft, von Hüfner<sup>2)</sup> mittels seines Spektrophotometers untersucht worden. Er untersuchte zwei Spektralregionen, teils den Zwischenraum zwischen den beiden Absorptionsstreifen, speziell das Intervall zwischen  $\lambda = 554$  und  $\lambda = 565$ , teils die Gegend des zweiten Bandes, das Intervall zwischen  $\lambda = 531,5$  und  $\lambda = 542,5$ . Er fand das Verhältnis zwischen dem Extinktionskoeffizienten der zweiten und der ersten Gegend  $\frac{\epsilon'_{co}}{\epsilon_o} = 1,095$  und das Verhältnis zwischen dem Extinktionskoeffizienten des Kohlenoxydhämoglobins und dem des Oxyhämoglobins in der Gegend des zweiten Bandes  $\frac{\epsilon'_{co}}{\epsilon'_o} = 1,037$  und berechnete daraus und aus dem bekannten Absorptionsverhältnis des Oxyhämoglobins das Absorptionsverhältnis des Kohlenoxydhämoglobins. Er fand für die erste Spektralgegend das Absorptionsverhältnis  $A_{co} = 0,001383$ , für die zweite  $A'_{co} = 0,001263$ , samt  $\frac{\epsilon_{co}}{\epsilon_o} = 1,497$ .

Dreser<sup>3)</sup> bestimmte zwei Jahre vor dem Erscheinen der Hüfnerschen Arbeit mit demselben Apparat dieselben Größen zweier Spektralgegenden  $\lambda = 568 - 557$  und  $\lambda = 546 - 535$ , welche zum größten Teil mit den von Hüfner benutzten Spektralgegenden zusammenfallen. Für das Oxyhämoglobin findet Dreser dieselbe Zahl wie Hüfner, nämlich  $\frac{\epsilon'_o}{\epsilon_o} = 1,577$ , für das Kohlenhämoglobin dagegen recht abweichende Zahlen, nämlich  $\frac{\epsilon'_{co}}{\epsilon_{co}} = 1,135$  und  $\frac{\epsilon_{co}}{\epsilon_o} = 1,41$ .

Hüfners Konstanten und somit die Grundlage seiner Messungen sind von mehreren Seiten angefochten worden. So haben Aron und Müller<sup>4)</sup> und Plesch<sup>5)</sup>, die mit einem Hüfnerschen Spektrophotometer arbeiteten, für verschiedene Blutproben eine Inkonzanz des Wertes  $\frac{\epsilon'_o}{\epsilon_o}$  gefunden und einen bedeutend niedrigeren Durchschnittswert dieser Größe als von Hüfner angegeben. Butterfield<sup>6)</sup> bestätigt den von Hüfner angegebenen Wert von  $\frac{\epsilon'_o}{\epsilon_o}$ , aber kritisiert das Hüfnersche Spektrophotometer recht scharf und nimmt von dem Gebrauch des Instrumentes für weitere Versuche Abstand.

Weyl und v. Anrep<sup>7)</sup> haben ein Kohlenoxydmethämoglobin beschrieben, das wie das Methämoglobin einen charakteristischen Streifen in Rot hatte und das sich bei Zusatz von Oxydationsmitteln, am besten Chamäleon-

<sup>1)</sup> L. Lewin, A. Miethe u. E. Strenger, Archiv f. d. ges. Physiol. **118**, 92 (1907).

<sup>2)</sup> G. Hüfner, Archiv f. Anat. u. Physiol., physiol. Abt. **1894**, 141; **1899**, 47.

<sup>3)</sup> H. Dreser, Archiv f. experim. Pathol. u. Pharmakol. **29**, 123 (1892).

<sup>4)</sup> Hans Aron u. Franz Müller, Archiv f. Anat. u. Physiol. **1906**, Supp. 109.

<sup>5)</sup> J. Plesch, Zeitschr. f. experim. Pathol. u. Ther. **6**, 434 (1909).

<sup>6)</sup> E. E. Butterfield, Zeitschr. f. physiol. Chemie **62**, 173 (1909).

<sup>7)</sup> Th. Weyl u. B. v. Anrep, Archiv f. Anat. u. Physiol., physiol. Abt. **1880**, 227.

lösung zu Kohlenoxydhämoglobin bildete. Bei Zusatz von Schwefelammon wurde nun nicht reduziertes Hämoglobin, sondern Kohlenoxydhämoglobin gebildet, und dies war auch der Fall, wenn mittels Wasserstoffdurchleitung 30 Minuten lang vermeintlich alles gelöste Kohlenoxyd aus der Flüssigkeit herausgetrieben war. Weyl und v. Anreps Angaben wurden von Bertin Sans und Moitessier<sup>1)</sup> bestritten. Auch diese Forscher sahen nach Zusatz von Ferricyankalium zu einer Lösung von Kohlenoxydhämoglobin das Spektrum des Methämoglobins auftreten. Wenn sie nun aber 20 Minuten Luft durchleiteten und dann Schwefelammon zusetzten, wurde reduziertes Hämoglobin und kein Kohlenoxydhämoglobin gebildet. Sie meinen danach, daß das Kohlenoxyd nach der Bildung von Methämoglobin in einfacher Lösung in der Flüssigkeit vorhanden ist, und zeigten, daß es unter diesen Umständen leicht durch Auspumpen entfernt wird.

Bertin Sans und Moitessiers Angaben wurden durchaus bestätigt durch Untersuchungen von Haldane<sup>2)</sup>, der fand, daß bei Zusatz von Ferricyankalium zu einer Lösung von Kohlenoxydhämoglobin alles Kohlenoxyd freigemacht wurde und sich leicht aus der Flüssigkeit auspumpen oder ausschütteln ließ. Untersuchungen von Fr. Müller<sup>3)</sup> gaben ganz dasselbe Resultat, und die Existenz eines Kohlenoxydmethämoglobins läßt sich hiernach wohl schwerlich behaupten. Es finden sich indessen auch spätere Mitteilungen über einen solchen Körper. So meint Gröber<sup>4)</sup> gezeigt zu haben, daß im Licht die Umbildung von Kohlenoxydhämoglobin in Kohlenoxydmethämoglobin beim Zusatz von Ferricyankalium bedeutend schneller vonstatten geht, als wenn die Lösung nur rotem Licht ausgesetzt wäre. Gröber meint, daß es sich um die Bildung von Kohlenoxydhämoglobin handelte, indem nach Zusatz von Schwefelammonium die beiden Streifen des Kohlenoxydhämoglobins wieder auftraten. Um dies zu beweisen, wäre indessen nach dem Obenstehenden erforderlich, daß Gröber nach der Beleuchtung das in der Flüssigkeit physikalisch absorbierte Kohlenoxyd vor dem Zusatz des Schwefelammoniums entfernt hätte. Gröbers Versuche zeigen nur, daß die Umbildung des Kohlenoxydhämoglobins in Kohlenoxyd und Methämoglobin mittels Ferricyankalium schneller bei Licht als im Dunkeln vonstatten geht, wie dies auch mit der Umbildung des Oxyhämoglobins mittels Kaliumchlorat der Fall ist<sup>5)</sup>.

Aus Weyl und Anreps Untersuchungen geht indessen hervor, daß Kohlenoxydhämoglobin viel schwieriger als Oxyhämoglobin Methämoglobin bildet bei Zusatz von verschiedenen Stoffen, welche Methämoglobinbildung hervorrufen. Hasselbalch<sup>6)</sup> hat gezeigt, daß eine Oxyhämoglobinlösung bei Beleuchtung durch intensives Licht schnell in Methämoglobin umgebildet wird, während eine keinen Sauerstoff enthaltende Kohlenoxydhämoglobinlösung sich unter diesen Bedingungen nicht verändern wird: Enthält die Lösung dagegen eine geringe Menge Sauerstoff, so wird sich Methämoglobin bilden, indem, wie von Haldane und Smith<sup>7)</sup> nachgewiesen, die Affinität zwischen Kohlenoxyd und Hämoglobin bei Beleuchtung sehr stark vermindert wird, und es wird sich somit, wie Hasselbalch es bei spektroskopischer Untersuchung beobachten konnte, etwas reduziertes Hämoglobin bilden. Dies wird mit dem

<sup>1)</sup> H. Bertin Sans u. J. Moitessier, Compt. rend. de l'Acad. des Sc. **113**, 210 (1891).

<sup>2)</sup> J. Haldane, Journ. of Physiol. **22**, 298 (1898).

<sup>3)</sup> Franz Müller, Archiv f. d. ges. Physiol. **103**, 549 (1904).

<sup>4)</sup> A. Gröber, Archiv f. experim. Pathol. u. Pharmakol. **58**, 343 (1908).

<sup>5)</sup> Quincke, Archiv f. d. ges. Physiol. **57**, 146 (1894).

<sup>6)</sup> K. A. Hasselbalch, Biochem. Zeitschr. **19**, 468 (1909).

<sup>7)</sup> J. Haldane und J. L. Smith, Journ. of Physiol. **20**, 504 (1896).

vorhandenen Sauerstoff Oxyhämoglobin bilden, das vom Licht beeinflusst werden wird.

Mit dem Hämochromogen bildet das Kohlenoxyd eine Verbindung, deren Spektrum dem des Kohlenoxydhämoglobins sehr ähnlich ist [Popoff<sup>1)</sup>, Jäderholm<sup>2)</sup>]. Bei Zutritt von Luft bildet sich die Verbindung leicht in Oxyhämatin um. Hoppe-Seyler<sup>3)</sup> kam durch seine Untersuchungen zu dem Schluß, daß Hämochromogen für je ein Atom Eisen ein Molekül Kohlenoxyd aufnimmt, was später von Hüfner und Küster<sup>4)</sup> sowie von Pregel<sup>5)</sup> mit Sicherheit dargestellt wurde. Milroy<sup>6)</sup> fand, daß eine saure Lösung von Hämochromogen pro Gramm Fe 356,3 ccm CO aufnimmt, also etwas weniger, als was einer Verbindung zwischen 1 Molekül CO und 1 Atom Fe entspricht.

Wir werden nun die Verbindung von Hämoglobin mit Kohlenoxyd näher untersuchen und namentlich die quantitativen Verhältnisse betrachten, in welchen sich diese Stoffe unter verschiedenen Bedingungen miteinander verbinden. Betrachten wir zuerst die Kohlenoxydkapazität des Hämoglobins, sodann die Dissoziationskurve des Kohlenoxydhämoglobins, und untersuchen wir schließlich, nach welchen Gesetzen das Kohlenoxyd und der Sauerstoff vom Blut aufgenommen werden, wenn sie gleichzeitig darauf wirken.

**Die Kohlenoxydkapazität des Hämoglobins.** Wie bereits erwähnt, fand Lothar Meyer, daß dasselbe Blut ungefähr dieselbe Menge Sauerstoff und Kohlenoxyd aufnimmt. Auch spätere Untersuchungen von Bock<sup>7)</sup>, Saint-Martin<sup>8)</sup>, Haldane<sup>9)</sup> und Fr. Müller<sup>10)</sup>, die mit vollkommeneren Methoden ausgeführt wurden, ergaben übereinstimmend, daß dasselbe Blut oder dieselbe Hämoglobinlösung bei höherem Druck dieselbe Menge Sauerstoff und Kohlenoxyd aufnimmt.

Bei der Bestimmung der Kohlenoxydkapazität, d. h. der Menge Kohlenoxyd, die von 1 g Hämoglobin aufgenommen wird, muß man die Menge Kohlenoxyd abziehen, die in der Hämoglobinlösung physikalisch gelöst ist. Diese Größe, die unzweifelhaft der Konzentration der Lösung gemäß etwas schwanken kann, ist nicht mit Sicherheit bekannt. Einige Forscher haben den Absorptionskoeffizienten einer Hämoglobinlösung gleich der des Wassers angesetzt, andere haben ihn durch Versuche zu ermitteln oder durch Analogieschlüsse aus der Absorption indifferenten Gase in Hämoglobinlösungen zu berechnen versucht. Endgültig ist die Frage noch nicht gelöst.

Da das Hämoglobin nach dem Obenstehenden dieselbe Menge Sauerstoff und Kohlenoxyd aufnimmt, bieten die Bestimmungen der von 1 g Hämoglobin aufgenommenen Sauerstoffmenge und Kohlenoxydmenge in der Tat dieselbe Aufgabe dar. Da aber die Dissoziationskurven des Oxyhämoglobins und des Kohlenoxydhämoglobins einen ganz verschiedenen Verlauf haben, wird die Übereinstimmung nur bei hohem Druck statthaben, wo beide Kurven sich ihren Asymptoten stark nähern.

<sup>1)</sup> Popoff, Centralbl. f. d. med. Wissensch. 1868, 657.

<sup>2)</sup> Axel Jäderholm, Die gerichtlich medizinische Diagnose der Kohlenoxydvergiftung. 1876, S. 77.

<sup>3)</sup> Hoppe-Seyler, Zeitschr. f. physiol. Chemie 13, 492 (1889).

<sup>4)</sup> G. Hüfner u. W. Küster, Archiv f. Anat. u. Physiol. 1904, Suppl., S. 387.

<sup>5)</sup> F. Pregel, Zeitschr. f. physiol. Chemie 44, 173 (1905).

<sup>6)</sup> J. A. Milroy, Journ. of Physiol. 38, 392 (1909).

<sup>7)</sup> Bock, Die Kohlenoxydintoxikation (dänisch). S. 38. Kopenhagen 1895.

<sup>8)</sup> L. de Saint-Martin, Compt. rend. de l'Acad. des Sc. 131, 506 (1900).

<sup>9)</sup> J. Haldane, Journ. of Physiol. 22, 298 (1898).

<sup>10)</sup> Fr. Müller, Archiv f. d. ges. Physiol. 103, 550 (1904).



Die Bestimmung der Kohlenoxydkapazität des Hämoglobins kann in 2 verschiedenen Weisen geschehen. Man kann mittels eines Absorptiometers bestimmen, wie viel Kohlenoxyd von einer Lösung reduzierten Hämoglobins aufgenommen wird (Lothar Meyer, Hüfner, Bock), oder man kann eine Hämoglobininlösung mit Kohlenoxyd sättigen, darauf das Kohlenoxydhämoglobin in verschiedener Weise spalten und nach einem Auspumpen die aufgenommene Kohlenoxydmenge bestimmen. Die Spaltung des Kohlenoxydhämoglobins kann durch verschiedene Mittel bewirkt werden. Gamgee<sup>1)</sup> hat angegeben, daß Essigsäure das Kohlenoxyd aus Kohlenoxydhämoglobin abspaltet. Später hat Gréhant<sup>2)</sup> in seiner Pumpe gleiche Volumina von Essigsäure und Blut angewandt und bis auf 100° erwärmt. Bock<sup>3)</sup> wandte eine frisch zubereitete 25prozentige Lösung von Metaphosphorsäure an, 1—2 Vol. zu 1 Vol. Blut, und das Wasserbad der Luftpumpe wurde bis auf 70—80° erwärmt. Später hat Gréhant<sup>4)</sup> gewöhnliche Phosphorsäure und Erwärmung bis auf 100° angewandt. Saint-Martin<sup>5)</sup> benutzte eine gesättigte Lösung von Weinsäure und erwärmte bis 65°. Haldane<sup>6)</sup> wies nach, daß, wenn man zu lackfarbigem Blut ein gleiches Volumen einer gesättigten Ferricyankaliumlösung setzt, die Gesamtmenge des vom Hämoglobin aufgenommenen Sauerstoffs und Kohlenoxyds freigemacht werden. Schließlich haben Hüfner und seine Schüler zur Bestimmung von Kohlenoxyd in einer Hämoglobininlösung nach Hermann das Kohlenoxyd mittels Stickoxyd ausgetrieben.

Über die absolute Größe der Menge von Kohlenoxyd, die von 1 g Hämoglobin aufgenommen werden kann, liegt in der Literatur eine große Anzahl von Angaben vor. Preyer<sup>7)</sup> fand durch absorptiometrische Versuche, daß 1 g Hämoglobin 1,75 und 1,78 ccm Kohlenoxyd aufnahm. Hüfner<sup>8)</sup> und seine Schüler haben eine Reihe verschiedener Werte angegeben. So fand Hüfner<sup>8)</sup> 1880 durch absorptiometrische Bestimmung als mittlere Zahlen dreier Versuchsreihen, daß Hundehämoglobin pro Gramm 1,58, 1,55 und 1,82 ccm Kohlenoxyd aufnahm; Bücheler<sup>9)</sup> fand für Pferdehämoglobin Werte zwischen 2,37 und 1,67 ccm; Marchal<sup>10)</sup> für Hundehämoglobin als mittlere Zahl 1,589; Külz<sup>11)</sup> für Schweinehämoglobin als mittlere Zahl 1,649. Bei den 3 letztgenannten Untersuchungsreihen wurde das Kohlenoxyd durch Stickoxyd ausgetrieben und darauf durch Explosionsanalyse bestimmt. Hüfner<sup>12)</sup> scheint indessen später alle diese Untersuchungen verworfen zu haben, indem er meint, der bei der Herstellung des Hämoglobins angewendete Alkohol habe Fehler bei der Analyse bewirken können. Durch neue absorptiometrische Versuche mit einer Lösung von Blutkörperchen fand er in 8 Versuchen, daß die pro Gramm Hämoglobin aufgenommene Kohlenoxydmenge bei 20° zwischen 1,200 und 1,336 ccm schwankt. Für jeden Versuch berechnete er mittels der bei verschiedenen Drücken (500—730 mm) ausgeführten Bestimmungen den Absorp-

<sup>1)</sup> A. Gamgee, Journ. of Anat. and Physiol. 1, 342 (1867).

<sup>2)</sup> N. Gréhant, Les poisons de l'air. p. 126. 1890.

<sup>3)</sup> Bock, Die Kohlenoxydintoxikation (dänisch). S. 38. Kopenhagen 1895.

<sup>4)</sup> N. Gréhant, L'oxyde de carbone. p. 59. 1903.

<sup>5)</sup> L. G. de Saint-Martin, Recherches expérimentales sur la respiration 1893, p. 252.

<sup>6)</sup> J. Haldane, Journ. of Physiol. 22, 298. (1898).

<sup>7)</sup> Preyer, De haemoglobino observationes et experimenta. Bonn 1866, S. 19.

<sup>8)</sup> G. Hüfner, Journ. f. prakt. Chemie 130, 362 (1880).

<sup>9)</sup> G. Hüfner, Zeitschr. f. physiol. Chemie 8, 364 (1883).

<sup>10)</sup> John Marchal, Zeitschr. f. physiol. Chemie 7, 81 (1882).

<sup>11)</sup> Richard Külz, Zeitschr. f. physiol. Chemie 7, 396 (1883).

<sup>12)</sup> G. Hüfner, Archiv f. Anat. u. Physiol. 1894, 153

tionskoeffizienten der Flüssigkeit, der bedeutend schwankt. Indem er die beiden kleinsten Werte als die wahrscheinlich richtigsten Koeffizienten ausliest — ein Verfahren, das von Haldane<sup>1)</sup> kritisiert worden ist — und danach alle Werte umrechnet, findet er als mittlere Zahl für die pro Gramm Hämoglobin aufgenommene Kohlenoxydmenge 1,3395 (Max. 1,358, Min. 1,247). Die Eisenbestimmung ergab einen Gehalt von 0,336% Fe im Hämoglobin, was unter der Voraussetzung, daß im Kohlenoxydhämoglobin 1 Mol. Kohlenoxyd 1 Atom Fe entspricht, erfordern wird, daß 1 g Hämoglobin 1,34 ccm CO aufnimmt.

Bock<sup>2)</sup> fand durch absorptiometrische Versuche, daß 1 g Hundehämoglobin bei den höchsten in den Versuchen angewandten Drücken (76—472 mm) zwischen 1,37 und 1,24 ccm schwankende Mengen Kohlenoxyd aufnahm; ferner, daß das Hämoglobin dieselbe Menge Kohlenoxyd bei 20° aufnahm wie bei 37°. Vorhandensein von Kohlensäure änderte die aufgenommene Kohlenoxydmenge nicht.

Hüfner<sup>3)</sup> hat später Versuche veröffentlicht über die Aufnahme des Kohlenoxyds durch eine Lösung von Blutkörperchen. Das Kohlenoxyd wurde mittelst Ferricyankalium ausgetrieben. Er fand in 3 Versuchen, daß 1 g Hämoglobin 1,34, 1,34 und 1,35 g CO aufnahm. Von Interesse in seinem Aufsatz ist eine Angabe, daß die Kohlenoxydkapazität, auch wenn die Blutlösung bei Kälte und in einer Kohlenoxydatmosphäre aufbewahrt wird, im Laufe von wenigen Stunden einen bedeutend kleineren Wert annehmen kann; so änderte sich von Vormittag bis Nachmittag in einer Blutlösung die Kohlenoxydkapazität von 1,34 auf 1,26 ccm.

Butterfield<sup>4)</sup> bestimmte mittels des Hüfnerschen Absorptiometers die Kohlenoxydabsorption in Lösungen von Blut von gesunden und kranken Menschen, sowie in Ochsenblut bei 20° und 600—700 mm. Die Hämoglobinmenge wurde spektrophotometrisch bestimmt. Er fand, daß 1 g Hämoglobin 1,30—1,35 ccm CO aufnahm. Bei Eisenbestimmungen in denselben Blutproben fand er, daß die Eisenmenge pro Gramm Hämoglobin innerhalb sehr enger Grenzen schwankte. Er kommt auf Grund seiner zahlreichen, gut übereinstimmenden Versuche zu dem Resultat, daß die Lichtextinktion, der Eisengehalt und das Gasbindungsvermögen sowohl des Menschenhämoglobins als des Ochsenhämoglobins konstante Größen sind. Die Konstanz gilt auch für Menschenhämoglobin bei verschiedenen Blutkrankheiten. Butterfields Resultate sind in der neuesten Zeit durch die Untersuchungen von Masing<sup>5)</sup>, Masing und Siebeck<sup>6)</sup> und von Peters<sup>7)</sup> über die vom Blute pro Gramm Eisen aufgenommene Sauerstoffmenge bestätigt worden und dürfen jetzt als festgestellt betrachtet werden.

Die Dissoziationskurve des Kohlenoxydhämoglobins. Nach Claude Bernards und Lothar Meyers Untersuchungen nahm man an, daß das Kohlenoxyd mit dem Blut eine feste chemische Verbindung eingehe, und in Übereinstimmung damit gelang es weder Nawrocki<sup>8)</sup> noch Pokrowsky<sup>9)</sup>, mittels der Luftpumpe das Kohlenoxyd aus dem Blute zu entfernen. Eulen-

<sup>1)</sup> J. Haldane, Journ. of Physiol. **25**, 295 (1900).

<sup>2)</sup> Bock, Die Kohlenoxydintoxikation. 1895, S. 24, 55.

<sup>3)</sup> G. Hüfner, Archiv f. Anat. u. Physiol. **1903**, 217.

<sup>4)</sup> E. E. Butterfield, Zeitschr. f. physiol. Chemie **62**, 173 (1909).

<sup>5)</sup> Ernst Masing, Deutsches Archiv f. klin. Med. **98**, 122 (1910).

<sup>6)</sup> E. Masing u. R. Siebeck, Deutsches Archiv f. klin. Med. **99**, 130 (1910).

<sup>7)</sup> Rudolph A. Peters, Journ. of Physiol. **44**, 131 (1912).

<sup>8)</sup> Nawrocki, Studien des physiol. Instituts zu Breslau, Heft 2, S. 146.

<sup>9)</sup> W. Prokrowsky, Virchows Archiv **36**, 497 (1866).

berg<sup>1)</sup> meinte aber, daß das Kohlenoxyd sich nicht mit dem Blute chemisch verbinde, da er das ins Blut eingedrungene Kohlenoxyd mittels Durchleitung von Sauerstoff oder atmosphärischer Luft austreiben und in der Durchleitungsluft mittels Palladiumchlorid nachweisen konnte. Das Blut gab danach keine Reaktion für Kohlenoxyd mit Ätznatron und Chlorcalcium. Kühne<sup>2)</sup> konnte die Befunde Eulenberg's nicht bestätigen und meint, daß die Reaktion des Palladiumchlorürs auf dem in der Blutflüssigkeit physikalisch gelösten Kohlenoxyd beruhe. Hoppe-Seyler<sup>3)</sup> erhielt durch Evakuieren und gleichzeitiges Erwärmen von Kohlenoxydkrystallen nur sehr wenig Kohlenoxyd. Er meint, daß bei Gegenwart von Wasser, wahrscheinlich durch dessen Einwirkung, die Zerlegung der Verbindung erfolgen wird, und daß dann durch Erhitzung und Vakuum der ganze Kohlenoxydgehalt wieder erhalten werden kann. Gamgee<sup>4)</sup> beobachtete, daß, wenn man durch eine mit Kohlenoxyd gesättigte Blutlösung große Mengen von Luft leitete, das unreduzierbare Kohlenoxydhämoglobin in reduzierbares Oxyhämoglobin umgewandelt werde. Er meint, daß im Blut das CO zu CO<sub>2</sub> oxydiert werde.

Donders<sup>5)</sup> ist der erste, der das Kohlenoxydhämoglobin als eine dissoziabile Verbindung aufgefaßt hat. Er zeigte, daß mit CO gesättigtes Blut beim Durchleiten von O<sub>2</sub>, H<sub>2</sub> oder CO<sub>2</sub> mehr und mehr seines Kohlenoxyds beraubt wird. Das Kohlenoxyd entweicht beim Durchleiten von Sauerstoff nicht als Kohlensäure. Die Temperatur spielt eine große Rolle für die Austreibung mit H<sub>2</sub>, eine kleinere für die mit O<sub>2</sub>.

Zuntz<sup>6)</sup> zeigte, daß man bei sehr energischem und lange fortgesetztem Auspumpen und Erwärmen aus Kohlenoxydblut bedeutende Mengen Kohlenoxyd gewinnen kann; er erhielt auf diese Weise aus Kohlenoxydblut 17,7 Vol.-Proz. CO. Das Blut im Rezipienten wies nach dem Auspumpen das Spektrum des reduzierten Hämoglobins auf und nahm, sowie es mit der Luft in Berührung gekommen war, das Spektrum des Oxydhämoglobins an.

Podolinski<sup>7)</sup> bestätigt die Richtigkeit von Donders Angaben. Er wies in der Durchleitungsluft Kohlenoxyd nach, indem er, nachdem die Kohlensäure entfernt worden war, die Luft durch eine erwärmte Verbrennungsröhre leitete, wonach die Bildung von Kohlensäure nachgewiesen werden konnte.

Die ersten Untersuchungen über die Dissoziationskurve des Kohlenoxydhämoglobins wurden von Bock<sup>8)</sup> angestellt. Die Versuche wurden mit Bohrs Absorptiometer ausgeführt. Als Beispiel mag folgender Versuch gelten.

Rinderhämoglobinlösung 9,39%.

Temp.	CO-Spannung in mm	CO pro Gramm Hämoglobin
19,8	0,25	0,55 ccm
19,7	0,44	1,00 „
19,7	5,66	1,22 „
19,7	28,67	1,23 „
19,7	115,19	1,24 „

<sup>1)</sup> Herm. Eulenberg, Die Lehre von den schädlichen und giftigen Gasen. 1865 S. 52.

<sup>2)</sup> W. Kühne, Virchows Archiv 34, 244 (1865).

<sup>3)</sup> Hoppe-Seyler, Medizinisch-chemische Untersuchungen, 2. Heft, S. 203.

<sup>4)</sup> A. Gamgee, Journ. of Anat. and Physiol. 1, 339 (1867).

<sup>5)</sup> F. C. Donders, Archiv f. d. ges. Physiol. 5, 20 (1872).

<sup>6)</sup> N. Zuntz, Archiv f. d. ges. Physiol. 5, 584 (1872).

<sup>7)</sup> S. Podolinski, Archiv f. d. ges. Physiol. 6, 553 (1872).

<sup>8)</sup> J. Bock, Centrabl. f. Physiol. 8, 385 (1894); ausführlicher: Die Kohlenoxyd-intoxikation. (Dänisch.) Kopenhagen 1895.



Die übrigen Versuche ergaben ähnliche Resultate und zeigten, daß die Dissoziationskurve des Kohlenoxydhämoglobins bei niedrigen Drücken sehr steil emporsteigt bis zu einem Druck von 0,6—0,9 mm; von hier ab steigt sie nur sehr allmählich bei zunehmendem Druck und läuft der Abszissenachse fast parallel. Bei 37° weist die Kurve einen ähnlichen Verlauf auf.

Hüfner<sup>1)</sup> hat die Dissoziationskurve des Kohlenoxydhämoglobins folgenderweise zu bestimmen versucht. Er sättigte eine Hämoglobinlösung mit Kohlenoxyd, pumpte sie zu wiederholten Malen aus, um das physikalisch absorbierte Kohlenoxyd zu entfernen, brachte sodann die Lösung in sein Absorptiometer hinüber und schüttelte mit reinem Stickstoff. Nach wiederholtem Schütteln wurde der Druck im Apparat gemessen und die Luft in demselben analysiert. Daraus läßt der Druck des Kohlenoxyds sich berechnen. Durch spektrophotometrische Messung wurde die prozentische Menge von Kohlenoxydhämoglobin und reduziertem Hämoglobin der Lösung bestimmt. Er berechnete mittels dieser Größen die Dissoziationskurve nach der Formel

$$k = \frac{x \cdot p_{co}}{100 - x},$$

wo  $x$  die prozentische Menge reduzierten Hämoglobins und  $p_{co}$  den Druck des Kohlenoxyds bezeichnen. Hüfner findet als mittlere Zahl der Dissoziationskonstante dreier Versuche  $k = 0,074$ , einen Wert, der 33 mal kleiner ist als derjenige, den er für das Oxyhämoglobin<sup>2)</sup> angegeben hatte. Mittels der Dissoziationskonstante läßt sich nun die Dissoziation des Kohlenoxydhämoglobins bei jedem Kohlenoxyddruck berechnen. Hüfners Kurve, die der Form nach eine Hyperbel ist, wird bei verschiedenen Kohlenoxyddrücken folgende Werte der Dissoziation des Kohlenoxydhämoglobins ergeben.

Druck	Prozent reduzierten Hämoglobins	Prozent CO Hämoglobins
0,5 mm	12,9	87,1
1    „	6,9	93,1
5    „	1,4	98,6
10   „	0,7	99,3

In betreff der Weise, in der Hüfner seine Kurve berechnet hat, ist indessen folgendes zu bemerken. Er hat seine Bestimmungen nur an dem Teil der Kurve ausgeführt, wo die Dissoziation ganz gering ist; in den drei benutzten Versuchen waren den spektrophotometrischen Messungen zufolge nur 0,60, 2,70 und 2,70% des Kohlenoxydhämoglobins dissoziiert. An dem stark steigenden Teil der Kurve hat Hüfner keine Bestimmungen ausgeführt; und selbst ein kleiner Fehler der als Basis der Berechnungen ausgeführten Bestimmungen wird den Verlauf dieses Teils der Kurve ganz verändern können. Man kann deswegen der Hüfnerschen Kurve außer bei den Drücken 2,7—11,09 mm CO, bei denen seine Bestimmungen ausgeführt sind, keine Bedeutung beilegen.

Haldane<sup>3)</sup> schüttelte bei seinen Untersuchungen über die Dissoziation des Kohlenoxydhämoglobins dünne Lösungen von Ochsenblut (1%) bei 17—18° mit Gemischen von Kohlenoxyd und Wasserstoff und bestimmte sodann mittels des von ihm angegebenen Titrierverfahrens mit Karminlösung die prozentische Menge des gebildeten Kohlenoxydhämoglobins. Die Versuche schließen sich zu einer recht regelmäßigen Kurve zusammen.

<sup>1)</sup> G. Hüfner, Archiv f. Anat. u. Physiol. 1895, 213.

<sup>2)</sup> G. Hüfner, Archiv f. Anat. u. Physiol. 1890, 112.

<sup>3)</sup> J. Haldane, Journ. of Physiol. 18, 453 (1895).

Später fanden Haldane und Smith<sup>1)</sup> bei zwei in ähnlicher Weise angestellten Versuchen mit 1% Ochsenblut bedeutend höhere Werte. Wir werden jedoch auf diese Untersuchungen nicht näher eingehen, da nach einer späteren Arbeit von Douglas und Haldane, die ausführlich besprochen werden wird, nicht anzunehmen ist, daß Haldane diesen älteren Versuchen besondere Bedeutung beimißt.

In der jüngsten Zeit sind indessen Untersuchungen veröffentlicht worden, welche die Frage von der Dissoziation sowohl des Oxyhämoglobins als des Kohlenoxydhämoglobins in ganz neue Beleuchtung stellen. Bohr, Hasselbalch und Krogh<sup>2)</sup> haben gezeigt, daß die Kohlensäure einen stark herabsetzenden Einfluß auf die Sauerstoffbindung des Blutes bei niedrigen Sauerstoffspannungen ausübt, während ihr Einfluß bei einem Partiardrucke des Sauerstoffs von 150 mm fast verschwindend ist. Diese Ergebnisse wurden durch zahlreiche Untersuchungen von Barcroft<sup>3)</sup> und seinen Mitarbeitern bestätigt. Ihre Untersuchungen zeigten, daß die Dissoziationskurve des Oxyhämoglobins, in dialysierten, salzfreien Hämoglobinslösungen bestimmt, eine rechtwinklige Hyperbel bildet. Für Blut wurden aber, wie schon von Bohr angegeben, eigentümliche S-förmige Kurven gefunden und zwar verschiedene für verschiedene Tierarten. Wurden einer dialysierten Hämoglobinlösung verschiedene Salze zugesetzt, nahm die Dissoziationskurve statt der hyperbolischen eine S-förmige Gestalt an, und entsprachen die zugesetzten Salze qualitativ und quantitativ dem Salzgehalt der Blutkörperchen des betreffenden Blutes, wurde die Dissoziationskurve der Hämoglobinlösung mit der des Blutes identisch. Die S-förmigen Kurven des Blutes wurden bei Anwesenheit von Kohlensäure in der von Bohr, Krogh und Hasselbalch angegebenen Weise beeinflusst. Bei verschiedenen Kohlensäurespannungen wurde die essentielle Form der Dissoziationskurve nicht geändert, diese wurde aber der Abszissenachse entlang verschoben und zwar derartig, daß die bei verschiedenen Kohlensäurespannungen auftretenden Dissoziationskurven aus der ohne Gegenwart von Kohlensäure gefundenen Kurve gebildet werden konnten einfach bei Multiplikation der Abszissen der letzten mit angemessenen Konstanten.

Um zu erklären, warum die Dissoziationskurve des Oxyhämoglobins unter den oben erwähnten Bedingungen ganz verschiedene Formen annahm, hat Hill<sup>4)</sup> die Hypothese aufgestellt, daß die Hämoglobinmoleküle bei Zusatz von Salzen aggregieren werden, jedoch in verschiedener Weise bei verschiedenen Salzen. Für das reine Oxyhämoglobin ist die Dissoziationskurve eine rechtwinklige Hyperbel nach der Formel

$$x = \frac{1}{K} \cdot \frac{y}{100 \div y} \quad \text{oder} \quad \frac{y}{100} = \frac{Kx}{1 + Kx},$$

wo  $x$  die Sauerstoffspannung,  $y$  die proz. Sättigung des Hämoglobins mit Sauerstoff und  $K$  eine Konstante sind.

Wenn nach Zusatz von Salzen die Moleküle aggregieren und im Mittel in

<sup>1)</sup> J. Haldane und J. L. Smith, Journ. of Physiol. **22**, 253 (1897).

<sup>2)</sup> Chr. Bohr, K. Hasselbalch u. August Krogh, Skandinav. Archiv f. Physiol. **16**, 402 (1904).

<sup>3)</sup> J. Barcroft u. M. Camis, Journ. of Physiol. **39**, 118 (1909). J. Barcroft u. Roberts, Ibid. **39**, 149 (1909). J. Barcroft, Ibid. **42**, 44 (1911) und mehrere Abh. Eine gesammelte Darstellung der Arbeiten von Barcroft und seinen Mitarbeitern ist gegeben in: J. Barcroft, The respiratory function of the blood. Cambridge 1914.

<sup>4)</sup> A. V. Hill, Journ. of Physiol. **40** Proc. Physiol. Society IV (1910) u. The Biochem. Journ. **7** 471 (1912).

jedem Aggregate  $n$  Moleküle enthalten sind, wird nach Hills Theorie die obenstehende Formel folgende Form annehmen

$$\frac{y}{100} = \frac{K x^n}{1 + K x^n}.$$

Die vorhandenen im Menschenblute, im Blute verschiedener Tierarten sowie in Hämoglobinlösungen experimentell gefundenen Dissoziationskurven folgten sehr genau den nach obenstehender Formel berechneten Kurven. Eine Reihe in demselben Blute bei verschiedener Kohlensäurespannung experimentell bestimmter Dissoziationskurven folgten ebenso genau den nach Hills Formel berechneten, und die letzten zeigten, daß für jede Kohlensäurespannung ein verschiedener Wert von  $K$  gefunden wurde, wogegen  $n$ , d. h. der Aggregationszustand, unverändert blieb.

Sodann haben Douglas, J. S. Haldane und J. B. Haldane<sup>1)</sup> die Frage von der Dissoziation des Kohlenoxydhämoglobins einer erneuerten Behandlung unterzogen. Sie verwendeten bei ihren Untersuchungen einen „Saturator“, eine in einem Bad von 38° um ihre Achse rotierende Flasche. In der Flasche wurde eine geringe Menge Blut — 0,05 cem mit einer Pipette abgemessen — ringförmig angebracht. Die Flasche wurde mit Wasserstoff oder einem Gemisch von Wasserstoff und Kohlensäure angefüllt. Es wurde eine abgemessene Menge Kohlenoxyd zugesetzt, und man ließ die Flasche ohne Zutritt von Licht rotieren, bis Gleichgewicht eingetreten war, verdünnte das Blut und bestimmte durch Titrieren mit Karmin den prozentischen Kohlenoxydhämoglobingehalt. Diese kolorimetrische Methode war bereits 1895 von Haldane<sup>2)</sup> angegeben worden. Es hat über die Brauchbarkeit des Verfahrens in der ursprünglichen Gestalt Zweifel geherrscht. Es zeigte sich, daß das Licht einen großen Einfluß auf die Bestimmungen ausübte; Haldanes Resultate schwankten zu Anfang bedeutend von Abhandlung zu Abhandlung, und das Verfahren wurde von seiten Osbornes<sup>3)</sup> stark angegriffen. Später haben aber Douglas und Haldane<sup>4)</sup> das Verfahren sorgfältig durchgearbeitet. Sie stellen jetzt in jedem Falle die Karminlösung auf normales Blut des betreffenden Versuchstieres ein. Das Verfahren wurde geprüft, indem in einer großen Reihe von Blutproben bekannter Zusammensetzung, die durch Mischung variierender Mengen von mit Kohlenoxyd und mit atmosphärischer Luft geschütteltem Blut hergestellt waren, der prozentische Kohlenoxydhämoglobingehalt bestimmt wurde. Bei 21 solchen Kontrollversuchen, von denen der größte Teil von zwei verschiedenen Untersuchern ausgeführte Doppelbestimmungen sind, war die größte Abweichung zwischen dem berechneten und dem gefundenen prozentischen Kohlenoxyd-gehalt des Blutes 2% (berechn. 50,5%, gefunden 51,9 und 52,5%). Innerhalb der von diesen Forschern angegebenen Grenzen und in ihren Händen wird das Verfahren sonach brauchbare Resultate ergeben können, was auch daraus hervorgeht, daß für dasselbe Blut ihre Resultate mit den von Barcroft nach einer ganz anderen Methode ausgeführten Bestimmungen genau übereinstimmen. Die Methode von Haldane ist aber eine sehr subjektive und hat in den Händen anderer Forscher<sup>5)</sup> keine befriedigenden Resultate ergeben.

Douglas, J. S. und J. B. Haldane haben die Dissoziationskurven des

<sup>1)</sup> C. Douglas, J. S. Haldane und J. B. Haldane, Journ. of Physiol. **44**, 275 (1912).

<sup>2)</sup> J. Haldane, Journ. of Physiol. **18**, 430 (1895).

<sup>3)</sup> W. A. Osborne, Journ. of Physiol. **36**, 50 (1907).

<sup>4)</sup> C. Douglas und J. S. Haldane, Journ. of Physiol. **44**, 309 (1912).

<sup>5)</sup> K. L. Gad-Andresen, Biochem. Zeitschr. **74**, 357 (1916).



Kohlenoxydhämoglobins für Menschenblut von zwei verschiedenen Individuen untersucht. Die Kurven (Abb. 2) ergaben sich als in beiden Fällen etwas verschieden; so wird bei C. G. D. die Hälfte des Hämoglobins bei einer Kohlenoxydspannung von 0,057 mm mit Kohlenoxyd gesättigt sein, während die bei J. H. S. bei 0,065 mm stattfand. Die Kurven steigen sehr jäh, bei einem Druck von 0,19 mm CO werden schon 95% von der Kohlenoxydmenge, die überhaupt aufgenommen werden kann, aufgenommen sein.

Aus Abb. 2 geht ferner hervor, daß das Vorhandensein von Kohlensäure einen sehr starken Einfluß auf die Dissoziationskurve hat, indem diese bei steigender Kohlensäurespannung stets ihre Lage ändert. Bei Kohlensäurespannungen von 0 mm, 19 mm, 42 mm und 79 mm werden zur Sättigung der Hälfte des Hämoglobins Kohlenoxydspannungen von bzw. 0,065 mm, 0,103 mm,

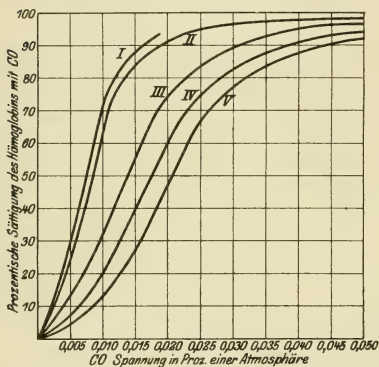


Abb. 2. (Nach Douglas und Haldane.) Dissoziationskurven des Kohlenoxydhämoglobins bei schwankender  $\text{CO}_2$ -Spannung  
Tp.  $38^\circ$ .

I	Blut von J. S. H.	0 mm $\text{CO}_2$ -Spannung
II	" " C. G. D.	0 " " "
III	" " "	19 " " "
IV	" " "	42 " " "
V	" " "	79 " " "

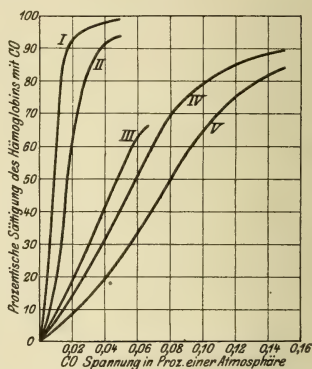


Abb. 3. (Nach Douglas und Haldane.) Dissoziationskurven des Kohlenoxydhämoglobins (Menschenblut und Mäuseblut)  
Tp.  $38^\circ$ .

I	Blut von C. G. D.	0 mm $\text{CO}_2$ -Spannung
II	" " "	42 " " "
III	" " Maus E	0 " " "
IV	" " "	40 " " "
V	" " F	40 " " "

0,13 mm und 0,16 mm erforderlich sein. Wir finden hier also ganz analoge Verhältnisse wie beim Oxyhämoglobin.

Douglas und Haldane machen darauf aufmerksam, daß die Dissoziationskurven bei verschiedener Kohlensäurespannung (Abb. 2) identisch zu werden scheinen, wenn die Abszissenachsen der verschiedenen Kurven mit angemessenen Konstanten multipliziert werden. Sie meinen, daß auch die Dissoziationskurve des Oxyhämoglobins, wenn die Abszissenachse mit einer angemessenen Konstante multipliziert wird, mit der des Kohlenoxydhämoglobins zusammenfallen wird.

Ferner bestimmten Douglas und Haldane die Dissoziationskurve des Oxyhämoglobins im Blute von C. G. Douglas bei  $38^\circ$  und einer Kohlensäurespannung von 40 mm. Zur Sättigung der Hälfte des Hämoglobins mit Sauerstoff war ein Druck von 30,4 mm Sauerstoff erforderlich. Infolge der früher

erwähnten Versuche war zur Sättigung der Hälfte des Hämoglobins mit Kohlenoxyd ein Druck von 0,13 mm CO bei 40 mm CO<sub>2</sub>-Spannung erforderlich. Danach ist also das Verhältnis zwischen den Drücken von CO und O<sub>2</sub>, die zur Sättigung der Hälfte — oder eines anderen Bruchteils — des Hämoglobins erforderlich sind, beim Blut von C. G. Douglas 1 : 235.

Bei Untersuchungen von Mäuseblut fanden Douglas und Haldane ganz andere Verhältnisse als beim Menschenblut. Abb. 3 veranschaulicht die Dissoziationskurven des Kohlenoxydhämoglobins im Blute einer Maus ohne Vorhandensein von Kohlensäure und bei einer Spannung von 40 mm CO<sub>2</sub> und die einer anderen Maus bei der genannten CO<sub>2</sub>-Spannung. Ferner die Dissoziationskurve von C. G. Douglas' Blut ohne Kohlensäure und bei 40 mm CO<sub>2</sub>-Spannung. Man sieht, daß die Kurven von Menschenblut einen weit steileren Verlauf haben als die des Mäuseblutes. Zur Sättigung der Hälfte des Hämoglobins ist bei Mäuseblut ungefähr 4mal so hohe Kohlenoxydspannung erforderlich wie bei Menschenblut. Das Verhältnis zwischen den Spannungen von CO und O<sub>2</sub>, bei denen die Hälfte des Hämoglobins gesättigt ist, ergab sich ihnen für Mäuseblut als 1 : 148. Das Vorhandensein von Kohlensäure hatte eine ähnliche Wirkung auf den Verlauf der Dissoziationskurve bei Mäuseblut wie bei den Versuchen mit Menschenblut. Schließlich zeigt die Figur eine bedeutende Verschiedenheit der Dissoziationskurven bei den beiden Mäusen.

In Übereinstimmung mit Barcroft und Camis' Beobachtungen, daß die Dissoziationskurve des Oxyhämoglobins ganz verschieden ist bei Menschenblut und bei Hundeblood, haben also Douglas und Haldane, was das Kohlenoxydhämoglobin betrifft, ganz ähnliche Verhältnisse bei Menschenblut und Mäuseblut nachgewiesen. Ihre Versuche zeigen ferner, daß das Vorhandensein von Kohlensäure auch auf die Form der Dissoziationskurve des Kohlenoxydhämoglobins einen starken Einfluß hat, und daß man bei Individuen derselben Art einen recht verschiedenen Verlauf der Dissoziationskurve finden kann.

Für reine, dialysierte Hämoglobinlösungen ist die Dissoziationskurve des Kohlenoxydhämoglobins nicht festgestellt worden, den Untersuchungen über das Oxyhämoglobin zufolge unterliegt es aber keinem Zweifel, daß diese auch eine rechtwinklige Hyperbel bilden wird.

Douglas und Haldane nehmen mit Hill an, daß im Blute die Hämoglobinmoleküle unter dem Einfluß der verschiedenen Salze aggregieren, geben aber für die Relation zwischen Sauerstoff- oder Kohlenoxydspannung und prozentige Sättigung des Hämoglobins eine andere Formel an. Die Formel von Douglas und Haldane lautet

$$x = \frac{K \cdot y [1 - b (1 - y)]}{(1 - y) (1 + a y)},$$

wo  $x$  die Sauerstoff- oder Kohlenoxydspannung in Prozenten einer Atmosphäre und  $y$  den als Sauerstoff- oder Kohlenoxydhämoglobin anwesenden Bruchteil des Gesamthämoglobins bedeuten, während  $K$   $a$  und  $b$  Konstanten sind. Es verändert nicht die Werte von  $a$  und  $b$ , sei es, daß das Blut sich mit Sauerstoff oder mit Kohlenoxyd verbindet, wogegen in dem letzten Falle  $K$  weit kleiner wird als in dem ersten. Barcroft<sup>1)</sup> hat gezeigt, daß man bei Verwendung der

von Hill angegebenen Formel  $\frac{y}{100} = \frac{K x^n}{1 + K x^n}$  auf die Kohlenoxydversuche von Douglas und Haldane Kurven erhält, die mit den Beobachtungen wenigstens ebenso gut übereinstimmen, wie die nach Douglas und Haldanes Formel

<sup>1)</sup> J. Barcroft, The Biochem. Journ. 7, 481 (1913).

berechneten. Sei es, daß das Blut sich mit Sauerstoff oder mit Kohlenoxyd verbindet, wird nach Hills Formel derselbe Wert von  $n$  gefunden, wogegen  $K$  im letzten Falle weit größer wird als im ersten. Weiter hat Barcroft<sup>1)</sup> bei Berechnung der vorliegenden Untersuchungen nach Hills Formel gezeigt, daß die Dissoziationskurve des Oxyhämoglobins und die des Kohlenoxydhämoglobins durch verschiedene Kohlensäurespannungen in gleicher Weise beeinflusst werden.

Die Formel der beiden Dissoziationskurven, die des Sauerstoffhämoglobins und die des Kohlenoxydhämoglobins, sind also für dasselbe Blut ganz dieselben, nur hat die Konstante  $K$  einen verschiedenen Wert in den beiden Fällen. Wie es aus den beiden Formeln hervorgeht, muß demgemäß die Gestalt der beiden Kurven dieselbe sein, und man wird die eine der Kurven, durch Multiplikation ihrer Abszissen mit einer angemessenen Konstante zum Decken der anderen bringen können, was auch dem experimentellen Befund von Douglas und Haldane entspricht.

Die Verteilung des Blutfarbstoffs zwischen Kohlenoxyd und Sauerstoff. Die Frage von der Verteilung des Blutfarbstoffs zwischen Kohlenoxyd und Sauerstoff, wenn beide Gase gleichzeitig anwesend sind, und von den Gesetzen, nach denen diese Verteilung bei schwankenden Mengen von Kohlenoxyd und Sauerstoff stattfindet, ist von allen Fragen wohl die wichtigste bei der Betrachtung der Wirkung des Kohlenoxyds auf den Organismus. Von unserem Wissen auf diesem Gebiete aus müssen die Fragen von der Aufnahme und Ausscheidung des Kohlenoxyds, von der Wirkung auf Stoffwechsel und Zentralnervensystem und von der toxischen Dosis für die verschiedenen Tierarten und die verschiedenen Individuen betrachtet werden.

Gréhan<sup>2)</sup> ist der erste, der über das Verhältnis zwischen dem Kohlenoxydgehalt der Atmungsluft und des Blutes Untersuchungen anstellte. Er ließ Hunde längere Zeit hindurch Kohlenoxydgemische bekannter Zusammensetzung einatmen und bestimmte danach das Verhältnis zwischen der Sauerstoffmenge und der Kohlenoxydmenge im Blute. Er bestimmte letztere Größe als die Differenz zwischen der Sauerstoffmenge, die das normale Blut des Versuchstieres und eine bei Beendigung des Versuchs entnommene Blutprobe bei Schüttelung mit Sauerstoff aufnahmen. Er fand, daß das Blut bei verschiedenem Kohlenoxydgehalt der Einatmungsluft sehr verschiedene Mengen von Kohlenoxyd enthielt. Von seinen Versuchen mag angeführt werden, daß er bei einem Kohlenoxydgehalt der Einatmungsluft von 0,2% ( $\frac{1}{2}$  Stunde), 0,1% (1 Stunde 10 Minuten) und 0,025% (1 Stunde) bzw. 41,3%, 39,6% und 5,7% des Sauerstoffs des Blutes durch Kohlenoxyd ersetzt fand. Seine Versuche zeigen, daß zwischen der prozentischen Menge von Kohlenoxyd der Einatmungsluft und des Blutes ein Verhältnis besteht, aber ein Gleichgewicht zwischen dem Kohlenoxydgehalt der Einatmungsluft und dem des Blutes ist bei seinen kurzwierigen Versuchen sicherlich nicht eingetreten.

Die Verteilung des Blutfarbstoffes zwischen Sauerstoff und Kohlenoxyd bei Schüttelung mit Luftgemischen verschiedenen Kohlenoxydgehalts ist eingehend von Hüfner untersucht worden, wie wir ihm auch die grundlegende theoretische Behandlung dieser Frage verdanken.

Hüfner und Külz<sup>3)</sup> schüttelten bei einer Reihe von Versuchen eine Hundehämoglobinlösung (0,087%) mit Gemischen von atmosphärischer Luft und Kohlenoxyd bekannter Zusammensetzung. Das prozentische Verhältnis zwischen

<sup>1)</sup> J. Barcroft, The Biochem. Journ. **7**, 481 (1913).

<sup>2)</sup> N. Gréhan, Gaz. méd. de Paris **1878**, 529.

<sup>3)</sup> G. Hüfner u. R. Külz, Journ. f. prakt. Chemie **136**, 256 (1883).



dem gebildeten Kohlenoxydhämoglobin und dem Oxyhämoglobin wurde nach dem Schütteln spektrophotometrisch bestimmt. Hüfner rechnet das Problem zu der Klasse von Aufgaben, an denen die Richtigkeit der von Waage und Guldberg aufgestellten Theorie der chemischen Massenwirkung geprüft werden kann. Da die Übereinstimmung zwischen den gefundenen Werten und den von der Theorie verlangten Werten Hüfner indessen nicht befriedigend schien, wiederholte er<sup>1)</sup> die Versuche von etwas anderen Voraussetzungen aus. Nach dem Gesetz der chemischen Massenwirkung sollen, wenn Gleichgewicht vorliegt, die in entgegengesetzter Richtung verlaufenden Prozesse mit derselben Geschwindigkeit von statten gehen. Es wird sich in diesem Falle um eine gleichzeitige Einwirkung des Kohlenoxyds auf das Oxyhämoglobin und des Sauerstoffs auf das Kohlenoxydhämoglobin handeln. Als „aktive Massen“ werden teils die nach dem Schütteln mit dem betreffenden Luftgemisch in einer Flüssigkeitseinheit vorhandenen Mengen Kohlenoxydhämoglobin und Oxyhämoglobin, teils die in derselben Flüssigkeitseinheit physikalisch absorbierten Mengen von Kohlenoxyd und Sauerstoff aufgefaßt. Die letzteren Größen sind das Produkt des Absorptionskoeffizienten ( $\alpha_o$  und  $\alpha_{eo}$ ) und des Partiardrucks des betreffenden Gases ( $p_o$  und  $p_{eo}$ ), durch 760 dividiert. Finden sich in einer Flüssigkeitseinheit  $Q$  g Hämoglobin, und sind nach Schüttelung mit dem betreffenden Luftgemisch  $x\%$  Kohlenoxydhämoglobin und also  $(100 - x)\%$  Oxyhämoglobin gebildet, wird, wenn Gleichgewicht vorliegt, folgendes Verhältnis statthaben.

$$k' \cdot \frac{\alpha_o \cdot p_o}{760} \cdot Qx = k'' \frac{\alpha_{eo} \cdot p_{eo}}{760} \cdot Q(100 - x)$$

oder

$$\frac{\alpha_{eo} \cdot p_{eo}}{\alpha_o \cdot p_o} = \frac{k'}{k''} \cdot \frac{x}{100 - x} = \kappa \cdot \frac{x}{100 - x}.$$

Die Formel läßt sich auch so schreiben

$$\frac{p_{eo}}{p_o} = \kappa \frac{\alpha_o}{\alpha_{eo}} \cdot \frac{x}{100 - x}.$$

Da  $\frac{\alpha_{eo}}{\alpha_o}$  bei konstanter Temperatur eine Konstante ist, bedeutet also die Gleichung, daß das Verhältnis zwischen der Kohlenoxydspannung und der Sauerstoffspannung dem Verhältnis zwischen den gebildeten prozentischen Mengen Kohlenoxydhämoglobin und Oxyhämoglobin mit einer Konstante multipliziert proportional ist. Die Versuche wurden ausgeführt bei  $10^\circ$  mit einer Hämoglobininlösung von  $0,08\%$ , die mit Gemischen von Sauerstoff und Kohlenoxyd geschüttelt wurden, indem die Menge des letzteren von  $4,2$ — $0,123\%$  schwankte. Hüfner schüttelte bei wiederholter Erneuerung des Luftgemisches, bis Gleichgewicht eingetreten war, maß den Druck und bestimmte  $x$  und  $100 - x$  spektrophotometrisch. Da in der Formel  $\alpha_o$ ,  $\alpha_{eo}$ ,  $p_o$ ,  $p_{eo}$ ,  $x$  und  $100 - x$  bekannte Größen sind, kann  $\kappa$  berechnet werden. Als mittlere Zahl von 14 Versuchen fand Hüfner  $\kappa = 0,005088$  (Max.  $0,006693$ , Min.  $0,001562$ ). Mittels  $\kappa$  hat Hüfner nun die Werte berechnet, welche bei verschiedener CO-Spannung die Theorie verlangt, und sie mit den gefundenen zusammengestellt. Er findet diesmal eine größere Übereinstimmung mit der nach der Theorie berechneten Formel, wenn auch keine völlig befriedigende — er nennt als etwaige Ursache davon, daß der Sauerstoff während des Versuches vielleicht in anderer Weise verbraucht wird.

<sup>1)</sup> G. Hüfner, Journ. f. prakt. Chemie **138**, 68 (1884).

Später hat Hüfner<sup>1)</sup> diese Frage nochmals behandelt. Die Versuche scheinen alle mit Lösungen von Ochsenblut eines Gehalts von ca. 0,1% Hämoglobin angestellt zu sein. Es wurde mit Gemischen von Sauerstoff und Kohlenoxyd geschüttelt. Die Versuchstemperatur war 37,5°, indem Hüfner äußert, daß es, wenn auch nicht sehr wahrscheinlich, so doch immerhin möglich wäre, daß die Kurve sich bei Körpertemperatur etwas anders gestalten würde. Bei 11 Versuchen fand Hüfner als Mittelwert  $\kappa = 0,00501$  (Max. 0,00576, Min. 0,00460). Die Übereinstimmung zwischen den einzelnen Werten von  $\kappa$  ist hier also bedeutend besser als in der vorigen Versuchsreihe. Er berechnet auf Grund des Wertes von  $\kappa$  eine Tabelle über die prozentische Menge Kohlenoxydhämoglobin einer mit atmosphärischer Luft mit einem Zusatz von 0,005—2% Kohlenoxyd geschüttelten Blutlösung. Abb. 4 gibt eine graphische Darstellung von Hüfners Tabelle.

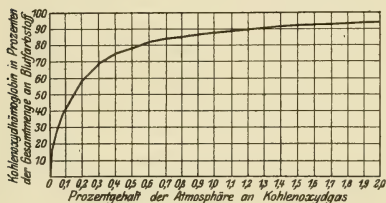


Abb. 4. Hüfners Kurve.

= 0,005 fest. Hierzu ist indessen zu bemerken: Bei seinen neuen Versuchen benutzte Hüfner bei den Berechnungen Winklers Absorptionskoeffizienten, in seiner älteren Arbeit aber die damals allein bekannten, aber weniger genauen und von den Winklerschen bedeutend abweichenden (siehe S. 1) Koeffizienten von Bunsen. Bei 10° ist nach Bunsen  $\frac{\alpha_o}{\alpha_{eo}} = 1,233$ , nach Winkler aber  $\frac{\alpha_o}{\alpha_{eo}} = 1,350$ . Verwendet man auch in der älteren Versuchsreihe die Winklerschen Zahlen, findet man  $\kappa = 0,004623$ . Es besteht also keine genaue Übereinstimmung zwischen dem älteren Wert von  $\kappa$  bei 10° und dem neueren bei 37°, wie Hüfner gemeint hat. Indessen ist der Unterschied zwischen der älteren Kurve bei 10° und der neuen bei 37,5° nicht groß.

Da für eine bestimmte Temperatur  $\frac{\alpha_o}{\alpha_{eo}}$  konstant ist, werden wir im folgenden in der Formel

$$\frac{p_{co}}{p_o} = \kappa \cdot \frac{\alpha_o}{\alpha_{eo}} \cdot \frac{x}{100 - x}$$

$\kappa \cdot \frac{\alpha_o}{\alpha_{eo}} = k$  setzen. Hiernach erhält die Formel die Gestalt

$$\frac{p_{co}}{p_o} = k \cdot \frac{x}{100 - x}.$$

In Hüfners älterer Versuchsreihe bei 10° wird  $k = 0,0062$ , in der neueren bei 37,5° wird  $k = 0,0065$  sein.

Später sind von Haldane wiederholentlich Untersuchungen über diese Frage angestellt worden. Er schüttelte bei seinen ersten Versuchen<sup>2)</sup> ver-

<sup>1)</sup> G. Hüfner, Archiv f. experim. Pathol. u. Pharmakol. 48, 87 (1902)

<sup>2)</sup> J. Haldane, Journ. of Physiol. 18, 450 (1895).

dünnte Blutlösungen mit atmosphärischer Luft, die verschiedene Mengen Kohlenoxyd enthielt, und bestimmte mittels des von ihm angegebenen kolorimetrischen Titrierverfahrens mit Karmin (siehe S. 15) die prozentische Menge des gebildeten Kohlenoxydhämoglobins. Haldane gibt eine graphische Darstellung seiner Ergebnisse.

Kurz darauf unterzogen aber Haldane und Smith<sup>1)</sup> die Frage einer erneuerten Bearbeitung und erhielten nun bedeutend höhere Werte der bei denselben Spannungen gebildeten prozentischen Mengen von Kohlenoxydhämoglobin als bei Haldanes ersten Versuchen. Als Ursache davon ergab sich, daß das Licht auf die Dissoziation des Kohlenoxydhämoglobins einen starken Einfluß hat. Wenn z. B. eine Blutlösung bei starkem Tageslicht mit einer 0,1% CO enthaltenen Luft geschüttelt wird, tritt die charakteristische hochrote Farbe des Kohlenoxydhämoglobins überhaupt nicht auf, wohingegen diese sich, wenn die Flüssigkeit im Dunkeln geschüttelt wird, sofort zeigt, und der Versuch kann in der Weise immer wiederholt werden. Haldane und Smith nehmen hiernach an, daß die Affinität zwischen Kohlenoxyd und Hämoglobin bei Licht stark vermindert wird, und daß eine größere oder kleinere Menge des vorhandenen Kohlenoxydhämoglobins sich daher in reduziertes Hämoglobin (das bei Vorhandensein von Sauerstoff Oxyhämoglobin bilden wird) und Kohlenoxyd spalten wird, das sich in der Flüssigkeit physikalisch löst. Im Dunkeln wird sich dann das Kohlenoxydhämoglobin wieder bilden. In betreff der Dissoziation des Oxyhämoglobins hatte das Licht keine Wirkung. Röntgenstrahlen wirkten nicht auf die Dissoziation des Kohlenoxydhämoglobins. Haldane und Smiths Angaben wurden durch spektroskopische Untersuchungen von Hasselbalch<sup>2)</sup> und von Hartridge<sup>3)</sup> bestätigt. Hasselbalch beobachtete, daß bei intensiver Beleuchtung einer sauerstofffreien Lösung von Kohlenoxydhämoglobin die Farbe erblich und ein breiter Streifen an Stelle des reduzierten Hämoglobins auftrat. Derselbe schwand im Dunkeln wieder, und die Flüssigkeit nahm ihre ursprüngliche Farbe wieder an. Hartridge bestimmte mittels seiner spektrophotometrischen Methode die Menge des undissoziierten Kohlenoxydhämoglobins nach Schüttelung einer Blutlösung mit einem Luftgemisch, das Kohlenoxyd enthielt. Er fand in einem Falle im Dunkeln 96%, im Sonnenlicht 42% und 35% Kohlenoxydhämoglobin in derselben Lösung. Im Gegensatz zu Hasselbalch findet Hartridge, daß das Vorhandensein von Sauerstoff für den Verlauf des Prozesses notwendig ist.

Nachdem Haldane und Smith den Fehler eingesehen hatten, den die Beleuchtung der Blutlösung verursachen kann, welcher Fehler sich selbstverständlich auch bei den von anderen Forschern im Tageslicht ausgeführten Untersuchungen geltend gemacht hat, stellten sie eine neue Versuchsreihe an, bei der das Schütteln im Dunkeln ausgeführt wurde. Sie geben hiernach eine neue Kurve an, deren Werte bedeutend höher sind als die der früheren. Die Resultate sind ungefähr dieselben bei Menschenblut wie bei Schafblut und dieselben bei 15° und bei 37°.

Da die Kurve aber nicht ganz symmetrisch war, nahmen Haldane und Smith<sup>4)</sup> ihre Versuche wieder auf. Sie fanden, daß bei der letzten Versuchsreihe die zum Schütteln der Blutlösung angewendete Zeit — 10 Minuten — zu kurz gewesen war. Bei der neuen Versuchsreihe wurde 20 Minuten geschüttelt.

<sup>1)</sup> J. Haldane und J. L. Smith, Journ. of Physiol. **20**, 497 (1896).

<sup>2)</sup> K. A. Hasselbalch, Biochem. Zeitschr. **19**, 468 (1909).

<sup>3)</sup> H. Hartridge, Journ. of Physiol. **44**, 22 (1912).

<sup>4)</sup> J. Haldane und J. L. Smith, Journ. of Physiol. **22**, 231 (1897).



Die Versuche wurden mit einer 1 proz. Lösung von Ochsenblut angestellt. Wenn ihre Bestimmungen in einem Koordinatensystem verzeichnet werden mit der Spannung des Kohlenoxyds  $p_{co}$  als Abszisse und dem zu Kohlenoxydhämoglobin umgewandelten Prozentsatz  $x$  des Gesamthämoglobins als Ordinate, erhält man eine Kurve, die genau einer rechtwinkligen Hyperbel entspricht, wie die von Hüfner berechnete Kurve, und wie es die Formel

$$\frac{p_{co}}{p_o} = k \cdot \frac{x}{100 - x}$$

erfordert. Während aber Hüfner (siehe S. 20) bei  $10^\circ k = 0,0062$  und bei  $37^\circ k = 0,0065$  fand, finden Haldane und Smith jetzt  $k = 0,0033$ , also nur das halbe des Wertes der Hüfnerschen Konstante. Da die Werte von Haldanes ersten Bestimmungen, wo der Einfluß des Lichts auf die Dissoziation des Kohlenoxydhämoglobins ihm unbekannt war, einigermaßen mit Hüfners Kurve zusammenfallen, nimmt Haldane<sup>1)</sup> an, daß sich auch bei Hüfners Versuchen die Einwirkung des Lichts geltend gemacht hat und die Ursache der Unübereinstimmung zwischen Hüfners und Haldane und Smiths Resultaten bildet. Die Versuche der beiden letztern bei Zimmertemperatur und  $37^\circ$  gaben übereinstimmende Resultate. Einige Versuche mit Mäuseblut und Blut von einem Vogel gaben ähnliche Resultate wie die Versuche mit Ochsenblut.

Bei Untersuchungen über die Verbindung des Hämoglobins mit Gemischen von Sauerstoff und Kohlenoxyd fand Krogh<sup>2)</sup> bei Kaninchenblut, das bei  $37^\circ$  mit 0,092% CO enthaltender atmosphärischer Luft gesättigt war, daß sich 35,4% Kohlenoxydhämoglobin gebildet hatten, während nach Haldane und Smiths Kurve 57,5% zu erwarten waren. Bei Ochsenblut fand er unter denselben Verhältnissen 56,1% Kohlenoxydhämoglobin, also ungefähr dieselbe Zahl wie Haldane. Aus Kroghs Bestimmung von Kaninchenblut kann  $k = 0,00803$ , aus seiner Bestimmung von Ochsenblut  $k = 0,00348$  berechnet werden. Krogh findet also, daß das Hämoglobin verschiedener Tiere nicht dieselbe relative Affinität zu Sauerstoff und Kohlenoxyd zu haben braucht. Diese Versuche werden später eingehender besprochen werden.

Schließlich haben Douglas und Haldane<sup>3)</sup> die Frage mit verbesserten Methoden einer neuen Bearbeitung unterzogen, da sie durch neue Untersuchungen festgestellt hatten, daß die Sättigung bei Haldane und Smiths Versuchen bei  $15^\circ$  nicht komplett gewesen war. Sie wenden, wie bei der Dissoziationskurve des Kohlenoxydhämoglobins eine ganz geringe Menge Blut an, 0,05 ccm, die sie in einem Saturator anbringen, der mit einem Luftgemisch bekannter Zusammensetzung gefüllt, vom Licht ausgeschlossen, bei  $38^\circ$  rotiert.

Abb. 5 stellt eine Reihe von Versuchen dar, die mit Blut von 2 Menschen und 2 Mäusen ausgeführt wurden; es wurden dabei Gemische von atmosphärischer Luft und Kohlenoxyd angewendet. Die eingezeichneten Kurven, die den Prozentsatz des Kohlenoxydhämoglobins bei verschiedenen Kohlenoxyddrücken angibt, sind rechtwinklige Hyperbel, wie es die Formel  $\frac{p_{co}}{p_o} = k \cdot \frac{x}{100 - x}$  erfordert. Die berechneten Werte fallen überall genau zusammen mit den Versuchsre-

<sup>1)</sup> J. Haldane, Journ. of Physiol. **22**, 479 (1898).

<sup>2)</sup> August Krogh, Skandinav. Archiv f. Physiol. **23**, 217 (1910).

<sup>3)</sup> C. G. Douglas and J. S. Haldane, Skandinav. Archiv f. Physiol. **25**, 169 (1911). — C. G. Douglas, J. S. Haldane and J. B. S. Haldane, Journ. of Physiol. **44**, 275, 305 (1912 Juni).

sultaten. Man sieht, daß nicht nur der Verlauf der Kurven von Menschenblut und von Mäuseblut einen bedeutenden Unterschied aufweist, sondern auch, daß die Kurven bei verschiedenen Individuen derselben Art verschieden sind. Letztere Verschiedenheiten waren sehr bedeutend: so schwankte im Blut verschiedener Mäuse der zur Sättigung von 50% des Hämoglobins notwendige Kohlenoxydprozentatz der Luft zwischen 0,07 und 0,15, was einer Schwankung von  $k$  zwischen 0,0033 und 0,0072 entspricht.

Die Angabe von Haldane und Smith, daß bei verschiedenen Temperaturen die Verteilung des Hämoglobins zwischen Kohlenoxyd und Sauerstoff unverändert blieb, bestätigte sich nicht. Die neuen Versuche zeigten, daß bei gleichem Kohlenoxydprozentatz der Luft viel mehr Kohlenoxydhämoglobin gebildet wurde bei niedrigerer als bei höherer Temperatur. Die folgende Tabelle enthält die Versuche mit Mäuseblut.

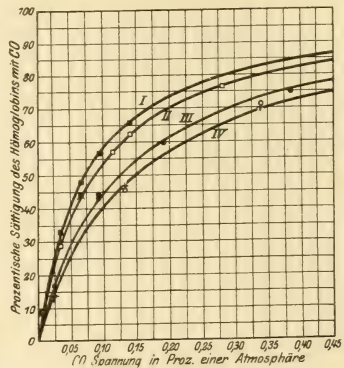


Abb. 5. (Nach Douglas und Haldane.) Prozentische Sättigung des Hämoglobins mit CO bei konstanter  $O_2$ -Spannung und schwankender CO-Spannung. Tp. 38°. I Blut von J. S. H. III Blut von Maus A. II „ „ C. G. D. IV „ „ „ B.

Blut von	Prozent Kohlenoxyd in atmosphärischer Luft	Prozent Kohlenoxydhämoglobin	
		37°	13°
Maus Nr. 1 . . .	0,0503	32,7	46,2
„ „ 2 . . .	0,127	51,6	59,0
„ „ 3 . . .	0,127	47,8	56,7
„ „ 4 . . .	0,127	57,5	63,7

Während sowohl die Dissoziationskurve des Oxyhämoglobins als die des Kohlenoxydhämoglobins (siehe S. 14 u. 16) bei Vorhandensein von Kohlensäure, oder bei Verdünnung einen höchst verschiedenen Verlauf annimmt, fanden Douglas und Haldane, daß diese Momente auf die Kurven von Prozent Kohlenoxydhämoglobin bei schwankender Kohlenoxydspannung und konstanter Sauerstoffspannung keine nachweisbare Wirkung ausüben. Die Verfasser sehen hierin einen Beweis davon, daß die genannten Momente die Dissoziationskurven des Oxyhämoglobins und Kohlenoxydhämoglobins in derselben Weise beeinflussen.

Wenn bei Blut von C. G. Douglas bei gleichzeitigem Vorhandensein von Sauerstoff und Kohlenoxyd 50% des Hämoglobins mit Kohlenoxyd gesättigt sind, wird nach der Kurve das Verhältnis zwischen Kohlenoxydspannung und Sauerstoffspannung 1 : 246 betragen. Die Formel der Verteilung des Hämoglobins zwischen Kohlenoxyd und Sauerstoff wird also bei diesem Blut

$$\frac{p_{co}}{p_o} = \frac{1}{246} \cdot \frac{x}{100 - x} \text{ sein, indem } k = \frac{1}{246} \text{ ist.}$$

Wie früher erwähnt (siehe S. 17) war bei demselben Individuum C. G. Douglas das Verhältnis zwischen der zur Sättigung der Hälfte oder eines anderen Bruchteils des Blutes mit Kohlenoxyd notwendigen Kohlenoxyd-

spannung und der zur Sättigung der entsprechenden Menge des Blutes notwendigen Sauerstoffspannung nach den betreffenden Dissoziationskurven 1 : 235, welche Größe mit der oben genannten Konstante 1 : 246 so genau zusammenfällt, daß sie als identisch zu betrachten sind. Ganz ähnliches war bei den Versuchen mit Mäuseblut der Fall, nur war hier die Konstante 1 : 148. Es wird also zwischen der Verteilungskurve und den Dissoziationskurven der Hämoglobinverbindungen der beiden Gase folgende Relation bestehen, daß die Konstante der obengenannten Verteilungsgleichung dem Verhältnis zwischen der zur Sättigung desselben Bruchteils des Hämoglobins notwendigen Kohlenoxydspannung und Sauerstoffspannung gleich ist, wenn jedes der Gase allein anwesend ist, oder wie es auch ausgedrückt werden kann, dem Verhältnis zwischen der Affinität des

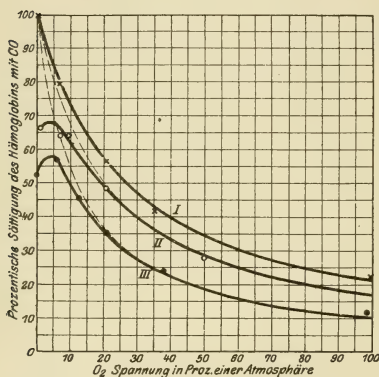


Abb. 6. Prozentische Sättigung des Hämoglobins mit CO bei konstanter CO-Spannung und schwankender O<sub>2</sub>-Spannung. (Nach Douglas und Haldane.)

- I Blut von J. S. H.: CO = 0,0945%.
- II „ „ Maus C: CO = 0,090%.
- III „ „ „ D: CO = 0,0635%

angegeben ist, und sie werden, was namentlich bei der untersten Kurve in ausgesprochenem Grade der Fall ist — einen eigentümlichen Höcker aufweisen. Daß die gefundene Kurve hier bei niedrigen Sauerstoffdrücken von der theoretischen Hyperbel abweicht, erklärt sich in folgender Weise. In einem Falle wie Kurve III, wo nur 0,0635% CO anwesend ist, werden, wenn die Sauerstoffspannung 0 ist, wegen der Dissoziation des Kohlenoxydhämoglobins — die, wie früher besprochen, viel stärker ist im Mäuseblut als im Menschenblut — nur 52% Kohlenoxydhämoglobin anwesend sein. Die Kurve wird also bei 52%, nicht bei 100% enden. Sie wird eine hyperbolische Form haben, solange die vorhandenen Sauerstoff- und Kohlenoxydspannungen die ganze Hämoglobinmenge sättigen können. Ist dies bei niedriger Kohlenoxydspannung und abnehmender Sauerstoffspannung nicht mehr der Fall, so wird sich reduziertes Hämoglobin bilden, und die Kurve von % CO-Hämoglobin wird immer mehr von der hyperbolischen Form abweichen, je niedriger die Sauerstoffspannung wird. Die Kurve weist den erwähnten Höcker auf, den Douglas und Haldane bei konstanter Kohlenoxydspannung und abnehmender Sauerstoffspannung auch

Hämoglobins zu Sauerstoff und zu Kohlenoxyd gleich sein wird. Diese Übereinstimmung, die über die Frage ein neues Licht verbreitet und einen natürlichen Zusammenhang zwischen den verschiedenen Werten offenbart, findet sich nicht zwischen den von Hüfner angegebenen Konstanten.

Die Abb. 6 stellt nach Douglas und Haldane bei Menschenblut und bei Mäuseblut Kurven von % CO-Hämoglobin bei konstanter, niedriger Kohlenoxydspannung und schwankender Sauerstoffspannung dar. Die Menschenblutkurve bildet eine rechtwinklige Hyperbel. Dies ist bei höherer Sauerstoffspannung auch der Fall mit den Mäuseblutkurven, aber allmählich wie die Sauerstoffspannung niedriger wird, weicht die Kurve immer mehr von der rechtwinkligen Hyperbel ab, deren weiterer Lauf durch die punktierten Linien an-



bei Menschenblut (C. G. D.) feststellten, und der also bedeutet, daß es bei niedriger Sauerstoffspannung einen Teil der Kurve gibt, wo das Blut mehr Kohlenoxyd aufnimmt, als es bei alleinigem Vorhandensein von Kohlenoxyd bei derselben Spannung der Fall ist. Ein ähnliches Verhältnis wird sich unzweifelhaft bei niedriger, konstanter Sauerstoffspannung und abnehmender Kohlenoxydspannung in betreff des Sauerstoffs geltend machen. Um dies eigentümliche Verhältnis zu erklären, gehen Douglas und Haldane von der Theorie aus, daß das Verhältnis zwischen den vorhandenen Partiardrücken des Kohlenoxyds und des Sauerstoffs dem Verhältnis zwischen den gebildeten Mengen von Kohlenoxydhämoglobin und Sauerstoffhämoglobin — mit dem für das betreffende Blut geltenden Koeffizienten multipliziert — proportional sein wird, auch wenn nicht die Gesamtmenge des Hämoglobins in Kohlenoxydhämoglobin

und Oxyhämoglobin umgewandelt ist und sich also reduziertes Hämoglobin in der Lösung findet. Um für gegebene CO- und O<sub>2</sub>-Spannungen den in O<sub>2</sub>-Hämoglobin + CO-Hämoglobin umgewandelten Prozentsatz des Gesamthämoglobins zu berechnen, nehmen Douglas und Haldane an, daß in betreff der Sättigung des Hämoglobins eine gegebene Kohlenoxydspannung 235 mal so viel Wirkung (es wurde hier Blut von C. G. Douglas benutzt, siehe S. 17) hat als dieselbe Sauerstoffspannung. Nach den von ihnen auf dieser Basis ausgeführten Berechnungen werden die betreffenden Kurven gerade die experimentell gefundene Form mit einem Höcker aufweisen. Abb. 7 zeigt 2 Reihen von Bestimmungen im Blut von C. G. Douglas bei niedriger, konstanter Kohlenoxydspannung und schwankender Sauerstoffspannung. Die stark aufgezogenen Kurven sind der oben erwähnten Theorie gemäß berechnet. Die Übereinstimmung zwischen den berechneten Kurven und den experimentellen Befunden ist durchaus befriedigend.

Der eben erwähnten Theorie gemäß wurde auch für die in Abb. 7 angegebenen Kurven der bei schwankender Sauerstoffspannungen anwesenden Mengen von Oxyhämoglobin berechnet. Die schwach aufgezogenen Linien in Abb. 7 geben die gesamte Menge von Oxyhämoglobin und Kohlenoxydhämoglobin an. Auch für Blut, daß eine konstante Menge von Kohlenoxydhämoglobin enthält, hat Haldane<sup>1)</sup> die bei schwankenden Sauerstoffspannungen anwesenden Mengen von Oxyhämoglobin berechnet. Abb. 8 zeigt bei verschiede-

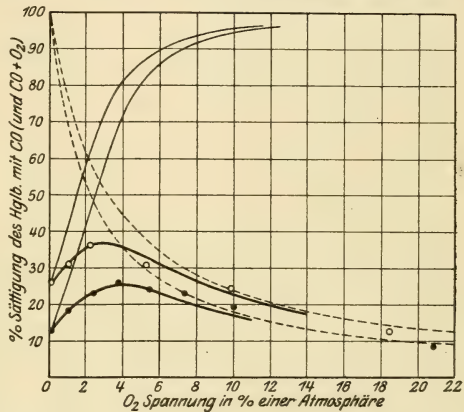


Abb. 7. Prozentische Sättigung des Hämoglobins mit CO (und CO + O<sub>2</sub>) bei konstanter CO-Spannung und schwankender O<sub>2</sub>-Spannung.

○ CO = 0,0122%      ● CO = 0,00854%.

<sup>1)</sup> J. B. S. Haldane, Journ. of Physiol. 45 Proceed. physiol. Soc. XXII (1912).

nem Gehalt des Blutes von Kohlenoxydhämoglobin die Dissoziationskurven des Oxyhämoglobins, d. h. den Prozentteil des Oxyhämoglobins aus der Gesamtmenge des Oxyhämoglobin und des reduzierten Hämoglobins bei schwankenden Sauerstoffspannungen. Die Kurven sind für eine Kohlensäurespannung von 40 mm berechnet. Kurve I ist die Dissoziationskurve des Oxyhämoglobins im Normalblute. Es zeigt sich, daß die Dissoziationskurven bei Anwesenheit von Kohlenoxydhämoglobin bedeutend steiler verlaufen als die des Normalblutes, besonders wenn große Mengen von Kohlenoxydhämoglobin anwesend sind. [Haldane schließt hieraus, daß unter diesen Umständen die Sauerstoffabgabe des arteriellen Blutes zu den Geweben weit schwieriger vonstatten gehen wird als unter normalen Verhältnissen, indem zur Abgabe eines bestimmten Bruchteiles der Sauerstoffgehalt des Kohlenoxyd

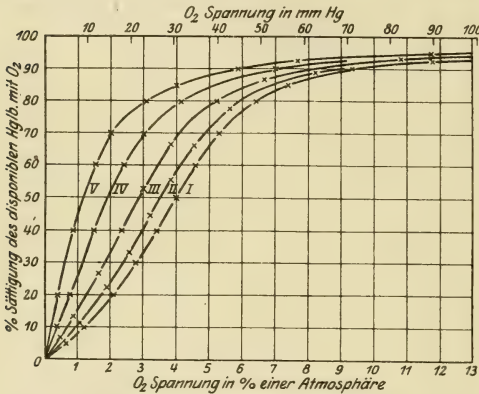


Abb. 8. (Nach Haldane.) Prozentische Sättigung des disponiblen Hämoglobins mit Sauerstoff bei schwankenden Sauerstoffspannungen. I — 0%, II — 10%, III — 25%, IV — 50%, V — 75% des Gesamthämoglobins mit CO gesättigt.

enthaltenden Blutes die Sauerstoffspannung viel tiefer herabfallen muß als dies beim Normalblute der Fall sein wird. Haldane findet hierdurch eine Erklärung der bekannten Tatsache, daß, wenn bei Kohlenoxydvergiftungen etwa die Hälfte des Hämoglobins mit Kohlenoxyd gesättigt ist, ernsthafte Erscheinungen auftreten werden, und daß bei einem etwas größeren Gehalt des Blutes von Kohlenoxyd sich ein komatöser Zustand entwickelt, wogegen dies bei einem Anämischen mit einem ähnlichen Gehalt des Blutes von Oxyhämoglobin durchaus nicht der Fall sein wird.

Nach Douglas und Haldanes ersten Mitteilungen ist von Hartridge<sup>1)</sup> eine Reihe von Untersuchungen veröffentlicht worden, welche einen Teil derselben Fragen, aber mit einer ganz anderen Technik behandeln. Die anwesende prozentische Menge Kohlenoxyd wird an einem besonderen, von Hartridge<sup>2)</sup> konstruierten Meßapparat bestimmt, wobei die Lage des  $\alpha$ -Bandes des kombinierten Sauerstoff-Kohlenoxydspektrums bestimmt wird. Die Richtigkeit der Angaben des Apparats wurde durch Auspumpen der zu den spektroskopischen Messungen angewandten Blutlösungen kontrolliert. Hartridges Resultate weisen große Übereinstimmung mit Douglas und Haldanes Untersuchungen auf. Er findet, daß Verdünnung, Lösung der Blutkörperchen und Zusatz von Milchsäure ohne Einfluß sind auf die prozentische Verteilung des Blutfarbstoffes zwischen Sauerstoff und Kohlenoxyd, wenn das Blut mit einem Gemisch von atmosphärischer Luft und Kohlenoxyd geschüttelt wird. Dagegen findet er wie Douglas und Haldane Verschiedenheiten bei Blut verschiedener Tier-

<sup>1)</sup> H. Hartridge, Journ. of Physiol. **44**, 22 (1912, März).

<sup>2)</sup> H. Hartridge, Journ. of Physiol. **44**, 1 (1912).

arten. Während bei Menschenblut, Schafblut und Katzenblut bei Luftgemischen desselben Kohlenoxydgehalts ungefähr dieselben prozentischen Kohlenoxydhämoglobinemengen gebildet werden, wird, wie auch von Douglas und Haldane angegeben, Mäuseblut unter denselben Umständen viel weniger Kohlenoxyd aufnehmen. Zusatz von Salzen zum Blut wird diese Divergenz nicht aufheben. Hartridge findet, daß Zusatz von Alkalien und Salzen wie das Vorhandensein von Kohlensäure ohne Einfluß ist auf die Verteilung des Blutfarbstoffs zwischen Sauerstoff und Kohlenoxyd. Den Einfluß der Temperatur auf die Verteilung hat Hartridge innerhalb weiter Grenzen untersucht, und er findet, daß derselbe sehr groß ist. So bildeten sich bei demselben Luftgemisch in einem Versuch bei 0° 72% Kohlenoxydhämoglobin, bei 60° dagegen nur 42%. Bei konstanter Kohlenoxyd- und Sauerstoffspannung wird nach Hartridge die prozentische Menge Kohlenoxydhämoglobin ungefähr um  $\frac{1}{2}\%$  bei jedem Grad abnehmen, um den die Temperatur steigt.

Aus dem hier Angeführten wird man ersehen, daß zwischen Hüfners Betrachtungen und den von Douglas und Haldane gewonnenen Resultaten eine große Übereinstimmigkeit besteht.

Bevor wir auf Grund der von anderen Seiten vorliegenden Untersuchungen, die zur Beurteilung dieser Frage benutzt werden können, zu einer genaueren Prüfung und Schätzung der beiden Anschauungen im Verhältnis zueinander übergehen, wird es angebracht sein, erst die beiden verschiedenen Auffassungen zu präzisieren.

Hüfner betrachtete die Frage von der Verteilung des Blutfarbstoffes zwischen Sauerstoff und Kohlenoxyd als ein nach dem Gesetz des chemischen Gleichgewichts zu behandelndes Problem und meinte, daß in Übereinstimmung damit das Verhältnis zwischen Kohlenoxydspannung und Sauerstoffspannung bei Gleichgewicht dem Verhältnis zwischen der gebildeten Menge (oder dem Prozentsatz) von Kohlenoxydhämoglobin und Oxyhämoglobin gleich sein wird,

wenn letzteres Verhältnis mit einer Konstante  $\left(k = \kappa \cdot \frac{\alpha_o}{\alpha_{co}}\right)$  multipliziert wird.

Hüfner hat den Wert von  $k$  experimentell als 0,0065 ( $\kappa = 0,005$ ) bestimmt und legt diesem Wert universelle Gültigkeit bei; diese Konstante sowie die von Hüfner ausgearbeitete Kurve von % CO-Hämoglobin bei verschiedenen CO-Spannungen soll sowohl für Menschenblut als für Blut der verschiedenen Tierarten gültig sein. Ferner meinte er, daß die Temperatur auf die Verteilung des Blutfarbstoffes zwischen Sauerstoff und Kohlenoxyd keinen Einfluß hat.

Haldane meint, daß die Verteilung bei verschiedenen CO-Spannungen nach der zuerst von Hüfner angegebenen Formel vonstatten geht, und daß also bei konstanter Sauerstoffspannung und schwankender Kohlenoxydspannung die Prozentsätze des gebildeten Kohlenoxydhämoglobins einer Hyperbel gemäß verlaufen werden. Dies Gesetz gilt doch nur, wenn die gesamte Sauerstoff- und Kohlenoxydspannung imstande ist, alles anwesende Hämoglobin zu sättigen. Hüfners Konstante  $k$  und Hüfners Kurve haben keine universelle Gültigkeit. Bei Blut von verschiedenen Tiergattungen findet man höchst verschiedene Werte von  $k$  und in Übereinstimmung hiermit einen ganz verschiedenen Verlauf der verschiedenen Kurven. Auch bei Individuen derselben Art finden sich verschiedene Werte von  $k$ . Die Temperatur hat einen sehr bedeutenden Einfluß auf die Verteilung, indem bei demselben Luftgemisch bei niedriger Temperatur die prozentische Menge Kohlenoxydhämoglobin im Blut viel größer sein wird, als bei 37°, mit anderen Worten:  $k$  wird kleiner werden, wenn die Temperatur fällt.



Wie man sieht, herrscht Einigkeit in betreff der Formel, nach der die Verteilung zwischen Sauerstoff und Kohlenoxyd stattfindet. Der einzige, der angegeben hat, Abweichungen von dieser Formel gefunden zu haben, ist Krogh<sup>1)</sup>, der mit 0,1% Kaliumoxalat versetztes Kaninchenblut in Flaschen, durch welche er einen Luftstrom mit schwankendem Prozentsatz von CO und O<sub>2</sub> leitete, ohne Zutritt von Licht rotieren ließ, bis sich Gleichgewicht eingestellt hatte, und danach durch Auspumpen die vom Blut aufgenommene Sauerstoff- und Kohlenoxydmenge bestimmte. Die Versuche wurden bei schwankender Temperatur angestellt. Die Resultate stimmten nicht mit der Formel, d. h., es wurde für die Konstante  $k$  schwankende Werte gefunden. Nachdem aber Haldane und Hardridge jetzt gezeigt haben, daß der Wert von  $k$  mit der Temperatur abnimmt, liegt es nahe, die Abweichung von der erwähnten Formel in Kroghs Versuche, bei denen gerade die bei niedrigerer Temperatur angestellten die niedrigsten Werte von  $k$  zeigten, in dieser Weise zu erklären. Wie schon S. 22 erwähnt, fand Krogh bei 37° verschiedene Werte von  $k$  in Ochsenblut und in Kaninchenblut.

Eine Bestätigung der erwähnten Formel hat eine neuere Versuchsreihe von Nicloux<sup>2)</sup> gegeben. Nicloux schüttelte Schweineblut und Hundeblut stundenlang mit großen Luftmengen, die bei den verschiedenen Versuchen aus verschiedenen Gemischen von Sauerstoff oder atmosphärischer Luft und Kohlenoxyd bestanden. Mit Zwischenräumen wurden Blutproben entnommen, bis die Analyse der Blutgase zeigte, daß Gleichgewicht eingetreten war. Die Versuche von Nicloux, die bei 15° angestellt wurden, gaben folgende Resultate:

	Luftgemisch CO:O <sub>2</sub>	% CO-Hämoglobin	$k$
Schweineblut	1 : 400	35,9	0,0046
—	1 : 200	52,8	0,0045
—	1 : 100	69,3	0,0045
—	1 : 50	82,0	0,0045
—	1 : 200	53,2	0,0044
—	1 : 100	70,6	0,0042
—	1 : 20	91,5	0,0049
Hundeblut	1 : 200	60,5	0,0033
—	1 : 100	76,0	0,0032
—	1 : 200	61,6	0,0032
—	1 : 100	76,8	0,0031

Die verschiedenen für Schweineblut gefundenen Werte von  $k$  stimmen sehr genau überein, d. h. die Bestimmungen werden der erwähnten Formel sehr genau folgen und ganz dasselbe war beim Hundeblut der Fall. Aber während für Schweineblut im Mittel  $k = 0,0045$  gefunden wurde, war für Hundeblut der mittlere Wert von  $k$  0,0032. Auch die beiden von Nicloux untersuchten Tierarten zeigten hiernach sehr verschiedene Werte von  $k$  bei 15° bestimmt.

Jedoch auch aus anderen Gründen muß der Ansicht, daß das Blut verschiedener Tiergattungen bei derselben Kohlenoxydspannung verschiedene Mengen Kohlenoxyd und Sauerstoff aufnimmt, eine große Wahrscheinlichkeit zugesprochen werden. 1895 hat Bock<sup>3)</sup> anlässlich seiner Untersuchungen über die Dissoziationskurven des Hundehämoglobins und des Ochsenhämoglobins, an denen er keinen Unterschied feststellen konnte, es als unberechtigt bezeichnet, daraus zu schließen, daß die Dissoziationskurve aller Warmblüter dieselbe sei,

<sup>1)</sup> August Krogh, Skandinav. Archiv f. Physiol. **23**, 217 (1910).

<sup>2)</sup> M. Nicloux, Journ. de Physiol. et de Pathol. générale **16**, 145 u. 164 (1914).

<sup>3)</sup> J. Bock, Die Kohlenoxydintoxikation. S. 30.

indem es möglich wäre, daß die Kurve bei Tieren wie dem Kaninchen, das es verträgt, lange Zeit hindurch Luft eines so hohen Kohlenoxydprocentsatzes einzuatmen, daß sie Hunde im Laufe von wenig Minuten töten würde, eine andere Form hätte. Die Untersuchungen von Krogh, Douglas und Haldane und Hartridge haben die Berechtigung dieser Betrachtung dargetan. Durch den Nachweis dieser Forscher, daß die relative Affinität des Hämoglobins zu Sauerstoff und Kohlenoxyd bei verschiedenen Tierarten verschieden sein kann, ist eine natürliche, und wenn man das Kohlenoxyd ausschließlich als ein Blutgift betrachtet, wohl die einzige mögliche Erklärung der genannten Verschiedenheiten gegeben. Und daß solche sehr bedeutende Verschiedenheiten bei den verschiedenen Tierarten vorliegen, geht mit Sicherheit aus dem großen vorliegenden Versuchsmaterial hervor, das wir später bei der Besprechung der tödlichen Gaben von Kohlenoxyd eingehend behandeln werden. Hier mag als Beispiel nur angeführt werden, daß während bei Gréhants Versuchen ein Hund bei 1% CO bereits nach 20 Minuten und bei 0,4% CO nach 46 Minuten starb, ein Kaninchen bei 1% CO erst nach 1 Stunde und 52 Minuten verendete.

Daß es auch individuelle Verschiedenheiten geben kann, wird u. a. durch die klinische Erfahrung befürwortet. Es hat sich oft bei Vergiftungen durch Kohlendunst und Leuchtgas, wo sich mehrere Menschen unter ganz gleichen Verhältnissen in demselben Zimmer aufgehalten, meistens darin geschlafen haben, herausgestellt, daß einige gestorben, andere am Leben geblieben sind, sogar ohne Anzeichen starker Vergiftung aufzuweisen. Auch bei Tieren sind ähnliche Verschiedenheiten beobachtet worden. So meint Gréhant<sup>1)</sup> nach seinen Versuchen, daß sich bei Hunden gewisse individuelle Verschiedenheiten finden. Bock fand bei einer Reihe von Versuchen mit Mäusen, die sich in einem auf 36—37° erwärmten Behälter aufhielten, durch den Luft eines bestimmten, bei den verschiedenen Versuchen sehr wenig schwankenden Kohlenoxydgehalts geleitet wurde, daß der Tod zu höchst verschiedenen Zeiten eintrat. Die Versuche ergaben folgende Resultate.

% CO in der Luft	die Maus starb nach
0,363	32 Minuten
0,363	26 „
0,353	43 „
0,343	22 „
0,343	11 „
0,343	14 „
0,343	26 „

Auch Haldane und Smith, sowie Douglas und Haldane haben sehr bedeutende individuelle Verschiedenheiten nachgewiesen. Als Beispiel mag hier angeführt werden, daß, während sie in einem Falle eine Maus in einem auf 30° erwärmten Raum bei 0,213% CO nach 12 Minuten sterben sahen, eine andere Maus unter ähnlichen Bedingungen bei 0,523% CO eine Stunde lebte. Es ist natürlich, die großen individuellen Verschiedenheiten, die aus letzteren sowie aus Bocks Versuchen hervorgehen, mit Verschiedenheiten der relativen Affinität des Hämoglobins zu Sauerstoff und Kohlenoxyd bei verschiedenen Individuen in Verbindung zu setzen.

Schließlich gibt es einige Respirationsversuche von Bock<sup>2)</sup>, aus denen sich berechnen läßt, wie sich die Verhältnisse beim lebenden Tiere stellen. Bock

<sup>1)</sup> N. Gréhant, Les poisons de l'air. 1890, p. 141.

<sup>2)</sup> J. Bock, Die Kohlenoxydintoxikation. S. 79.

ließ in 3 Versuchen Hunde Luft mit konstantem Kohlenoxydprozensatz lange Zeit hindurch einatmen (in 2 Versuchen 3 Stunden, in 1 Versuch  $1\frac{1}{2}$  Stunden), so daß Gleichgewicht eingetreten war. Es wurde darauf eine Probe des arteriellen Blutes entnommen; diese wurde ausgepumpt, und die Luft wurde analysiert, und derart wurde die prozentische Menge von Kohlenoxydhämoglobin im Blute bestimmt. Durch ungefähr gleichzeitige Respirationsversuche wurde die Zusammensetzung der Expirationsluft während der Blutprobeentnahme bestimmt. Auf Grund dieser Bestimmungen ist es möglich, die Zusammensetzung der Alveolenluft während der Blutprobeentnahme zu berechnen. Bei der Berechnung der Zusammensetzung der Alveolenluft kann bei Versuchen dieser Art nach Bohr<sup>1)</sup> der schädliche Raum annäherungsweise zu  $\frac{1}{4}$  des Atemzuges angesetzt werden, ich habe ihn aber sicherheitshalber zu  $\frac{1}{3}$  angesetzt. Bei eingetretenem Gleichgewicht wird der prozentische Kohlenoxyd-gehalt der Alveolarluft und der Inspirationsluft derselben sein. Bei der Berechnung würde von der Annahme ausgegangen, daß die Kohlenoxyd- und die Sauerstoffspannung der Alveolenluft um die des arteriellen Blutes dieselben sind, und aus diesen nebst dem direkt bestimmten prozentischen Gehalt des Gesamthämoglobins vom CO-Hämoglobin läßt sich die Konstante  $k$  berechnen. Die gefundenen Werte von  $k$  sind in der folgenden Tabelle angeführt. In der letzten Reihe der Tabelle ist die prozentische Sättigung des Hämoglobins berechnet, welche bei den betreffenden Kohlenoxyd- und Sauerstoffspannungen des arteriellen Blutes die Angaben Hüfners zufolge ( $k = 0,0065$ ) müßte vorhanden sein.

	% CO der Insp.-Luft	% O <sub>2</sub> der Alveolenluft	% COHglb. des Gesamthglb.	$k$	% COHglb. nach Hüfner
Hund I . . . . .	0,234	17,13	76,1	0,0042	67,8
Hund II . . . . .	0,215	16,68	76,1	0,0040	66,4
Hund III . . . . .	0,26	17,13	77,7	0,0044	70,1

Die Tabelle zeigt, daß die nach Hüfner berechneten Werte alle bedeutend niedriger sind als die experimentell gefundenen, die unter sich gut übereinstimmen. Die gefundenen Werte von  $k$ , die nahe aneinanderliegen, sind weit kleiner als der von Hüfner angegebene Wert ( $k = 0,0065$ ).

Die Untersuchungen von Bock stimmen mit neueren Versuchen von Nicloux<sup>2)</sup> sehr gut überein. Die Versuche von Nicloux wurden auch an Hunden, die Mischungen von Kohlenoxyd und Sauerstoff (97%) oder atmosphärischer Luft atmeten, angestellt. Es wurde mit Zwischenräumen Blutproben entnommen, die auf ihrem prozentischen Gehalt von Kohlenoxyd in Nicloux Apparat analysiert wurden, und es wurde in dieser Weise fortgesetzt, bis die Analysenresultate konstant wurden. In den Versuchen von Nicloux ist die Zusammensetzung der Expirationsluft nicht angegeben, ich bin aber von der Annahme ausgegangen, daß der prozentische Sauerstoffgehalt der Alveolarluft 5% niedriger lag als der der Atmungsluft und habe demgemäß mittels der erwähnten Formel bei den verschiedenen Versuchen den Wert von  $k$  berechnet. Kleinere Schwankungen des prozentischen Sauerstoffgehalts der Alveolarluft werden übrigens die angegebenen Werte von  $k$  nur wenig ändern. Die Versuche von Nicloux gaben folgende Resultate:

<sup>1)</sup> Chr. Bohr, Skandinav. Archiv f. Physiol. **22**, 263 (1909).

<sup>2)</sup> M. Nicloux, Journ. de Physiol, et de Pathol. générale **16**, 145 u. 164 (1914).



Einatmungsluft	CO : O <sub>2</sub> der Einatm.-Luft	% COHglb. des Gesamthglb.	<i>k</i>
Sauerstoff . . . + CO . . . . .	1 : 100	71,5	0,0043
	1 : 200	57,9	0,0040
	1 : 400	38,1	0,0044
	1 : 1000	20,0	0,0043
Atmosph. Luft + CO . . . . .	1 : 200	59,4	0,0045
	1 : 400	42,0	0,0045
	1 : 1000	22	0,0046

Die aus den Versuchen von Nicloux berechneten Werte von *k* stimmen völlig mit den aus Bocks Versuchen berechneten überein. Das Verhältnis CO : O in der Einatmungsluft schwankt sehr beträchtlich bei den verschiedenen Versuchen von Nicloux, jedoch wurde, wie die benutzte Formel es erfordert, in allen Versuchen beinahe denselben Wert von *k* gefunden. Man wird nach Bocks und Nicloux Versuchen für Hundeblut bei 37° den Wert von *k* ungefähr zu 0,0043 setzen können.

Nach dem Vorliegenden kann somit sicherlich kein Zweifel darüber bestehen, daß, wenn das Blut gleichzeitig Sauerstoff und Kohlenoxyd aufnimmt, und die Gesamtspannung des Sauerstoffs und des Kohlenoxyds genügt um das Blut zu sättigen, die Verteilung des Blutfarbstoffes zwischen den beiden Gasen nach

der zuerst von Hüfner angegebenen Formel  $\frac{p_{eo}}{p_o} = k \cdot \frac{x}{100 - x}$  stattfinden

wird. Gegenüber den Angaben von Hüfner zeigt das gesamte übrige vorliegende Versuchsmaterial vieler verschiedener Untersucher, die mit höchst verschiedenen Methoden arbeiteten, übereinstimmend, daß der Wert von *k* bei demselben Blut in hohem Grade von der Temperatur abhängig ist, indem er bei steigender Temperatur zunimmt, d. h. der prozentische Gehalt des Blutes an Kohlenoxydhämoglobin ist bei übrigens gleichen Verhältnissen größer bei niedriger Temperatur als bei hoher — sowie daß *k* höchst verschiedene Werte aufweisen kann, nicht nur bei Blut von verschiedenen Tierarten, sondern auch bei Blut von Individuen derselben Art, d. h. bei Einatmung von denselben Prozentsatz Kohlenoxyd enthaltender Luft kann die prozentische Sättigung des Blutes mit Kohlenoxyd sowohl bei Tieren verschiedener Art als bei Individuen derselben Art höchst verschieden sein. Hüfners Tabelle und Kurve, die bei verschiedenen Kohlenoxydspannungen die entsprechenden Prozentsätze von Kohlenoxydhämoglobin im Blute angeben, haben somit keine universelle Gültigkeit; mehrere der von anderen Untersuchern bei verschiedenen Tieren gefundenen Werte entfernen sich sogar sehr weit von Hüfners Zahlen, so weit, daß die Tabelle hier keine auch nur annäherungsweise richtigen Werte ergibt. Um gegebenenfalls bei einer bestimmten Temperatur bei bestimmter Sauerstoff- und Kohlenoxydspannung die prozentische Verteilung des Blutfarbstoffes zwischen den beiden Gasen angeben zu können, ist es somit notwendig, erst durch einen Versuch mit Blut des betreffenden Versuchsindividuums den Wert von *k* in dem vorliegenden speziellen Falle zu bestimmen, worauf die Berechnung der prozentischen Kohlenoxydmenge bei verschiedenen Sauerstoff- und Kohlenoxydspannungen nach der angeführten Formel geschehen kann.

Während somit die Werte von *k* bei verschiedenen Tierarten sehr beträchtlich voneinander abweichen, scheinen nach dem vorliegenden bei Individuen derselben Tierart die Schwankungen von *k* meistens kleiner zu sein. Für das

Blut der bis jetzt untersuchten Arten werden die Werte von  $k$  bei Körpertemperatur etwa die folgenden sein:

Mensch . . . . .	ca. 0,004	(Haldane und Douglas)
Ochs . . . . .	„ 0,0034	(Krogh)
Maus . . . . .	„ 0,007	(Haldane und Douglas)
Kaninchen . . . . .	„ 0,008	(Krogh)
Hund . . . . .	„ 0,004	(Bock, Nieloux).

**Die Resorption des Kohlenoxyds.** Die Aufnahme durch die Lunge ist die einzige Resorptionsweise, die beim Kohlenoxyd eine Rolle spielt. Durch die Haut dringt nach den von Stoll<sup>1)</sup> an Leichen angestellten Untersuchungen das Kohlenoxyd nur äußerst langsam. Von dem subcutanem Gewebe, der Pleura und des Peritoneums wird CO recht langsam resorbiert; nach Richters<sup>2)</sup> Untersuchungen an Kaninchen können nach Injektion großer Mengen von Kohlenoxyd ins Peritoneum ca. 50 ccm in der Stunde resorbiert werden. Dagegen wird das Kohlenoxyd leicht und schnell durch die Lunge resorbiert.

Die Resorption des Kohlenoxyds durch die Lunge ist von allen Forschern, die sich mit dieser Frage beschäftigt haben — Hüfner, Haldane, Bohr und Krogh — als eine Diffusionserscheinung aufgefaßt worden. In betreff des Mechanismus der Sauerstoffaufnahme haben sich bekanntlich sehr voneinander abweichende Ansichten geltend gemacht. Es wird jedoch nunmehr wohl fast allgemein angenommen, daß die Sauerstoffaufnahme — wenigstens unter gewöhnlichen Verhältnissen — in den Lungen durch Diffusion stattfindet. Douglas und Haldane<sup>3)</sup> meinen — teilweise in Übereinstimmung mit älteren Versuchen von Haldane und Smith<sup>4)</sup> — daß bei normalen Verhältnissen die Passage des Sauerstoffs durch die Lunge durch Diffusion geschehen wird und die Sauerstoffspannung in der Alveolenluft und dem arteriellen Blut gleich groß sein werden, daß aber unter verschiedenen Umständen, u. a. bei Kohlenoxydvergiftung wegen einer aktiven Sekretion von Sauerstoff ins Blut durch die Lunge die Sauerstoffspannung im arteriellen Blut über die Sauerstoffspannung in der Alveolenluft steigen kann. Hartridge<sup>5)</sup> hat bei seinen Versuchen über dieselbe Frage bei Verwendung fast derselben Methodik bei Kohlenoxydvergiftung keine höhere Sauerstoffspannung im arteriellen Blut als in der Alveolenluft vorgefunden, und eine aktive Sauerstoffsekretion findet also nach seinen Untersuchungen bei Kohlenoxydvergiftung nicht statt. Später haben Douglas, Haldane, Henderson und Schneider<sup>6)</sup> in sehr großen Höhen (Pikes Peak Bar. 459 mm) Untersuchungen über den respiratorischen Gaswechsel beim Arbeiten angestellt und meinen, daß unter diesen Bedingungen eine Sauerstoffsekretion stattfinden wird. Marie Krogh<sup>7)</sup> ist aber ihren Untersuchungen über die Größe der Diffusionskonstante bei Arbeit zufolge der Anschauung, daß eine derartige Erklärung die eben erwähnten Versuchsergebnisse durchaus nicht notwendig ist. Nach den späteren Untersuchungen von Barcroft<sup>8)</sup>, Cooke, Hartridge, T. und W. Parsons ist die

<sup>1)</sup> Stoll, Vierteljahrsschr. f. gerichtl. Med. N. F. **38**, 46 (1909).

<sup>2)</sup> Richter, Deutsche med. Wochenschr. **1895**, 516.

<sup>3)</sup> C. G. Douglas und J. Haldane, Journ. of Physiol. **44**, 305 (1912).

<sup>4)</sup> J. Haldane und J. L. Smith, Journ. of Physiol. **20**, 497 (1896).

<sup>5)</sup> H. Hartridge, Journ. of Physiol. **45**, 170 (1912).

<sup>6)</sup> Douglas, Haldane, Henderson und Schneider, Phil. Trans. Roy. Soc. B, 203 (1913).

<sup>7)</sup> Marie Krogh, Journ. of Physiol. **49**, 271 (1915).

<sup>8)</sup> J. Barcroft, Cooke, Hartridge, F. und W. Parsons, Journ. of Physiol. **53**, 450 (1920).

Diffusionskonstante bei Arbeit noch weit größer als von Marie Krogh angenommen.

Wir werden in dem folgenden — wie dies schon bei der Berechnung der Versuche von Bock und von Nieloux (S. 30) der Fall war — annehmen, daß, sowohl der Sauerstoff, als das Kohlenoxyd in den Lungen durch Diffusion aufgenommen werden. Es wird dann, wenn Gleichgewicht zwischen der Alveolarluft und dem Blute eingetreten ist, die prozentische Menge Kohlenoxydhämoglobin ( $x$ ) und Oxyhämoglobin ( $100 - x$ ) im arteriellen Blut durch die Formel

$$\frac{p_{co}}{p_o} = k \cdot \frac{x}{100 - x}$$
 bestimmt sein, wo  $p_{co}$  und  $p_o$  bzw. die Kohlenoxydspannung und die Sauerstoffspannung in der Alveolenluft, von welchen wir bei der Berechnung annehmen, daß sie dieselben sind wie im arteriellen Blute, bezeichnen, und  $k$  eine bei den verschiedenen Tierarten und sicherlich auch bei den verschiedenen Individuen verschiedene Konstante ist.

Die Geschwindigkeit, mit welcher das Kohlenoxyd von der Alveolenluft ins Blut dringt, ist von 2 Faktoren abhängig von der Diffusionskonstante und von dem Diffusionsdruck. Die Diffusionskonstante oder die Diffusionsgröße ist die Menge Kohlenoxyd, die bei einem bestimmten Individuum pro Minute und 1 mm Druckdifferenz von der Alveolenluft zum Blute passiert. Der Diffusionsdruck ist der Differenz zwischen der Kohlenoxydspannung der Alveolenluft und der des Lungenblutes.

Die Diffusionskonstante des Kohlenoxyds hat Bohr<sup>1)</sup> durch Berechnung aus älteren Versuchen von Gréhant und von Haldane zu bestimmen gesucht. Er berechnet aus Haldanes Versuchen, daß bei einem Mann von 78 kg pro Minute und 1 mm Druckdifferenz 14,07 ccm oder 0,64 ccm pro 1000 cm<sup>2</sup> Körperoberfläche durch die Lunge diffundieren werden. Durch Berechnung aus Gréhants Versuchen an Hunden findet er ähnliche Zahlen. Später fand Bohr<sup>2)</sup> durch Versuche an Kaninchen, daß pro Minute und 1 mm Druckdifferenz bei einem Versuchstier 0,616 ccm CO, bei einem anderen 0,608 ccm CO pro 1000 cm<sup>2</sup> Körperoberfläche diffundierte. Durch Untersuchungen an Menschen fand Bohr<sup>3)</sup> für die Diffusionskonstante bei Ruhe 13,36 ccm (0,64 ccm pro 1000 cm<sup>2</sup> Körperoberfläche), bei willkürlich vergrößerten Atemzügen 24,96 ccm und bei Arbeitsdyspnöe 28,4 ccm CO. A. und M. Krogh<sup>4)</sup> fanden bei einem Mann von 60 kg bei Ruhe die Diffusionskonstante 23,4 ccm, bei forzierter Atmung 31,5 ccm, also namentlich bei Ruhe einen etwas höheren Wert als Bohr.

Später hat Marie Krogh<sup>5)</sup> die Diffusionskonstante bei einer größeren Reihe von Personen bestimmt. Sie beobachtete, daß die Diffusionskonstante bei verschiedenen Individuen sehr beträchtlich schwankte, aber bei denselben Personen konstant blieb, wenn das Lungenvolum die Mittelkapazität nicht überschritt. War dies aber der Fall, wurde die Diffusionskonstante vergrößert, indem dieselbe dann dem Lungenvolum proportional anwuchs. Bei erwachsenen Männern findet Marie Krogh bei mittlerer Füllung der Lungen Diffusionskonstanten von 17,7 bis 36 ccm, bei Weibern ein bißchen kleinere. Bei Arbeit wurde die Diffusionskonstante vergrößert, welches den durch die gesteigerte Zirkulationsgeschwindigkeit verbesserten Diffusionsbedingungen beigemessen wird.

<sup>1)</sup> Christian Bohr, Skandinav. Archiv f. Physiol. **22**, 261 (1909).

<sup>2)</sup> Christian Bohr, Centralbl. f. Physiol. **23**, 243 (1909).

<sup>3)</sup> Christian Bohr, Centralbl. f. Physiol. **23**, 374 (1909).

<sup>4)</sup> August Krogh und Marie Krogh, Skandinav. Archiv f. Physiol. **23**, 236 (1910).

<sup>5)</sup> Marie Krogh, Journ. of Physiol. **49**, 271 (1915).



Ehe wir zum Besprechen des Diffusionsdruckes übergehen, werden wir zuerst die Frage der Kohlenoxydspannung des arteriellen Blutes bei verschiedener prozentischer Sättigung des Hämoglobins mit CO behandelt. Da bei der Kohlenoxydvergiftung, wie Haldane gezeigt hat (siehe S. 26), die Spannungskurve des Oxyhämoglobins steiler verläuft als bei normalen Verhältnissen, wird die Sättigung des Hämoglobins in den Lungen eine sehr vollständige sein und es wird unter diesen Umständen die Verteilung zwischen Oxyhämoglobin

und Kohlenoxydhämoglobin noch das Gleichnis  $\frac{p_{co}}{p_o} = R \cdot \frac{x}{100 \cdot x}$  stattfinden,

wo  $p_{co}$  und  $p_o$  die Sauerstoff-, bzw. die Kohlenoxydspannung des arteriellen Blutes,  $x$  den mit Kohlenoxyd gesättigten Prozentsatz des Hämoglobins und  $k$  eine Konstante bezeichnet. Für Menschen- und Hundeblood ist  $k$  bei Körpertemperatur etwa 0,004, und wir haben für diesen Wert die Kohlenoxydspannung des arteriellen Blutes bei verschiedener prozentischer Sättigung des Gesamthämoglobins berechnet, indem wir die Sauerstoffspannung des arteriellen Blutes, welche die Sauerstoffspannung der Alveolenluft sehr nahe liegen wird, zu 100 mm gesetzt haben. Die Zahlen sind in folgender Tabelle zusammengestellt:

% COHgb.	1	2	5	10	20	30	40	50	60	70	80	90
CO-Spannung in mm	0,004	0,008	0,021	0,044	0,10	0,17	0,27	0,40	0,60	0,93	1,6	3,6

Für Kaninchenblut ist  $k$  ca. 0,008. Die den verschiedenen prozentischen CO-Gehalt des Gesamthämoglobins entsprechenden Kohlenoxydspannungen werden deshalb bei diesem Tiere etwa doppelt so groß sein als die in der Tabelle angeführten Werten.

Der Diffusionsdruck, der zweite der Faktoren, von welcher die Resorptionsgeschwindigkeit des Kohlenoxyds abhängig ist, ist die Differenz zwischen der mittleren Kohlenoxydspannung der Alveolenluft und der des Blutes. Die mittlere Kohlenoxydspannung des Blutes muß zwischen der Kohlenoxydspannung der arteriellen und der des venösen Blutes liegen. Da indessen das Kohlenoxyd des Blutes nur an minimalen Mengen zu den Geweben abgegeben wird (siehe unten), ist der Kohlenoxydgehalt des arteriellen Blutes derselbe als der des entsprechenden venösen. Die Kohlenoxydspannung des arteriellen Blutes ist jedoch nicht genau gleich die des entsprechenden venösen Blutes, indem dieses nicht mit  $\text{CO} + \text{O}_2$  gesättigt ist. Der Unterschied wird indessen sofort verschwinden, wenn das venöse Blut nach dem Eintritt in die Lunge Sauerstoff aufnimmt, und wird deshalb annehmbar ohne Bedeutung sein. Bei einigermaßen langsamer Vergiftung wird die Kohlenoxydspannung des arteriellen Blutes sehr langsam anwachsen und somit die Differenz zwischen der Kohlenoxydspannung des Blutes nach der Passage der Lunge und beim Eintritt in dieselbe in Verhältnis zu den Diffusionsdruck so klein sein, daß man ohne merkbaren Fehler den Diffusionsdruck zu der Differenz zwischen der Kohlenoxydspannung der Alveolenluft und der des arteriellen Blutes setzen kann.

Die Kohlenoxydspannung der Alveolenluft wird von dem prozentischen CO-Gehalt der Atmungsluft, von der Größe der Lungenventilation und von der CO-Spannung des Blutes abhängig sein. Ist die CO-Spannung der Alveolenluft hoch, wird die Resorption des Gases sehr schnell vonstatten gehen. Wir werden zuerst den Fall betrachten, wo reines Kohlenoxyd eingeatmet wird und werden als Beispiel die Verhältnisse beim Menschen betrachten. Wir werden die

Diffusionskonstante zu 30 ccm, die Größe eines Atemzuges nach Abzug des schädlichen Raumes zu 350 ccm und das Lungenvolumen zu 3 Liter setzen. Unmittelbar nach der ersten Einatmung wird dann die Alveolenluft ca. 10% CO enthalten. Die Tension der Lungenluft nach Abzug der Wasserdampfspannung wird etwa 700 mm sein, der Partiardruck des Kohlenoxyds ist somit ca. 70 mm. Unter diesen Bedingungen wird das Kohlenoxyd mit einer Geschwindigkeit von  $70 \cdot 30$ , d. h. 2100 ccm pro Minute oder 35 ccm pro Sekunde durch die Lunge dringen. Bei einem Minutenvolumen von 4 Liter und einer Sauerstoffkapazität des Blutes von 18 ccm, wird jede Sekunde 67 ccm Blut die Lunge durchströmen, die höchstens 12 ccm Kohlenoxyd aufnehmen können, die Kohlenoxydspannung des Lungencapillarblutes wird deshalb zu einem sehr hohen Wert steigen, und das Hämoglobin wird der erwähnten Verteilungsformel zufolge fast völlig mit CO gesättigt werden. Das Blut wird deshalb nicht nur keinen Sauerstoff in der Lunge aufnehmen, sondern der Sauerstoff des venösen Lungenblutes wird ausgetrieben, und das Blut, das die Lunge verläßt, fast sauerfrei werden. Wie es die Zahlen des gewählten Beispiels zeigen, wird unter diesen Bedingungen schon bei einem Gehalt der Alveolenluft von 4% CO das Lungenblut beinahe mit Kohlenoxyd gesättigt werden. Die fast blitzartige Wirkung der Einatmung von reinem Kohlenoxyd oder hochprozentischen Kohlenoxydmischungen beruht auf der erwähnten plötzlichen Verdrängung des Sauerstoffs vom Blute. Bei einem Gehalt der Atemluft von 20% CO werden eine geringe Anzahl starker Atemzüge genügen, um den prozentischen CO-Gehalt der Alveolenluft so hoch zu steigern, daß das Lungenblut fast mit Kohlenoxyd gesättigt wird, und schon bei einem Gehalt von 5—10% findet nach kurzer Zeit dasselbe statt.

Ist der prozentische Gehalt der Atemluft von Kohlenoxyd nur gering, wird der Kohlenoxydgehalt des Blutes nur langsam anwachsen. Unmittelbar nach Anfang der Einatmung des kohlenoxydhaltigen Luftgemisches wird jeder Atemzug die Kohlenoxydspannung der Alveolenluft steigern, aber gleichzeitig wird der Diffusionsdruck anwachsen und es stellt sich nach kurzer Zeit ein Zustand ein, wo die eingeatmete CO-Menge nach Abzug des mit der Ausatemungsluft entleerten Kohlenoxyds ungefähr dieselbe Größe hat wie die durch die Lunge ins Blut passierende Kohlenoxydmenge; diese letzte wird das Produkt der Diffusionskonstante und der Differenz zwischen der Kohlenoxydspannung der Alveolenluft und der des Blutes sein. Anfangs wird die Kohlenoxydspannung der Alveolenluft weit niedriger als die der Atemluft sein, aber je nachdem bei fortgesetzter Atmung die Kohlenoxydspannung des Blutes allmählich zunimmt, wird die Kohlenoxydspannung der Alveolenluft auch anwachsen. Der weitere Verlauf ist von dem prozentischen Gehalt der Atemluft abhängig. Ist dieser hinlänglich groß, wird allmählich 70—80% des Hämoglobins mit Kohlenoxyd gesättigt, und der Tod tritt ein. Folgender Versuch von Gréhant<sup>1)</sup> zeigt den prozentischen Kohlenoxydgehalt des Blutes zu verschiedenen Zeiten bei einem Hund bei 1% Kohlenoxyd der Atemluft:

6 Minuten nach Beginn der Einatmung	9,9 ccm CO in 100 ccm Blut.
12     "     "     "     "     "	15,5     "     "     "     "     "
18     "     "     "     "     "	19,3     "     "     "     "     "

Ist aber der prozentische Kohlenoxydgehalt der Atemluft so gering, daß bei fortgesetzter Atmung der Tod nicht eintritt, wird die Kohlenoxydspannung des Blutes ebenso wie die der Alveolenluft anfangs verhältnismäßig

<sup>1)</sup> N. Gréhant, Compt. rend. de la Soc. de Biol. 55, 12 (1903).

schnell, später sehr langsam wachsen, bis sie dieselbe Größe wie die der Atmungs-  
luft angenommen haben. Es ist nun Gleichgewicht eingetreten, und bei fort-  
gesetzter Atmung derselben Luftmischung wird weiter kein Kohlenoxyd auf-  
genommen.

Nieloux<sup>1)</sup> hat an Hunden, welche atmosphärische Luft mit verschiedenem  
Gehalt von Kohlenoxyd atmeten, den prozentischen Kohlenoxydgehalt des  
Blutes zu verschiedenen Zeitpunkten bis zu Eintritt von Gleichgewicht be-  
stimmt. Der Verlauf der Versuche ist in Abb. 9 dargestellt. Die Versuche  
zeigen in Übereinstimmung mit obenerwähntem, daß der prozentische Gehalt  
von Kohlenoxydhämoglobin im Blute anfangs ziemlich schnell, später langsam  
zunimmt, und daß bei einem niedrigen Kohlenoxydgehalt der Atmungsluft  
sehr lange Zeit vergeht, ehe Gleichgewicht sich einstellt.

Bei kleinen Tieren wird sich wegen des verhältnismäßig bedeutenderen  
Luftwechsels in der Lunge das Gleichgewicht viel schneller herstellen. Nach  
Haldane und Smith<sup>2)</sup> soll das Gleich-  
gewicht bei Mäusen bei 0,06% CO schon  
nach 10 Minuten hergestellt sein.

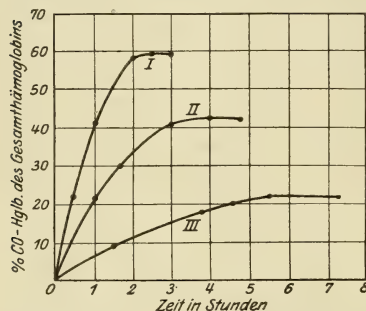


Abb. 9. (Nach Nieloux.) Versuche an  
Hunden. % CO-Hgbl zu verschiedenen Zeit-  
punkten bei Einatmung verschiedener Ge-  
mische von atmosphärischer Luft und CO.

I Einatmungsluft enthält 0,105 % CO,  
II       "       "       0,052   "   "  
III       "       "       0,021   "   "

Beim Menschen tritt das Gleich-  
gewicht bei niedrigem Kohlenoxyd-  
druck sehr langsam ein. Die älteren  
Versuche von Haldane und Smith  
ergaben 90—100 Minuten, aber die Sät-  
tigung hatte nach einer Äußerung in  
einer späteren Arbeit von Douglas  
und Haldane<sup>3)</sup> wahrscheinlich nicht  
das Maximum erreicht. Douglas und  
Haldane fanden, daß es bei 0,042  
bis 0,045% CO in der Atmungsluft  
6—7 Stunden oder länger dauerte, be-  
vor Gleichgewicht eingetreten war und  
das Blut das Maximum von Kohlen-  
oxyd bei der betreffenden Spannung  
aufgenommen hatte.

Die Frage der Geschwindigkeit,  
mit welcher bei verschiedenem Gehalt  
der Atmungsluft von Kohlenoxyd, die  
Resorption dieses Gases bei Menschen  
stattfindet, wurde von Gertz<sup>4)</sup> einer  
mathematischen Behandlung unter-  
worfen.

Nach der Resorption scheint das Kohlenoxyd zum überwiegenden Teil  
im Blute zu bleiben, und nur geringe Mengen werden in die verschiedenen  
Organe übergehen. Dies stimmt ganz damit überein, daß mit Ausnahme des  
Hämoglobins und des Muskelhämoglobins im Organismus keine das Kohlenoxyd  
bindenden Stoffe nachgewiesen worden sind. Das Kohlenoxyd wird somit  
sicherlich von dem wasserhaltigen Gewebe des Körpers nach physikalischen  
Gesetzen aufgenommen werden, und da der Absorptionskoeffizient des Kohlen-  
oxyds klein ist und die Kohlenoxydspannung im Blute selbst bei schweren  
Vergiftungen höchstens einige Millimeter betragen wird, werden nur unbedeu-

<sup>1)</sup> M. Nieloux, Journ. de Physiol. et de Pathol. générale **16**, 145 u. 164 (1914).

<sup>2)</sup> J. Haldane und J. L. Smith, Journ. of Physiol. **22**, 237 (1898).

<sup>3)</sup> C. G. Douglas and J. Haldane, Journ. of Physiol. **44**, 322 (1912).

<sup>4)</sup> H. Gertz, Archiv für inre Medicin (Nord. Med. Arkiv, Afd. II) **51**, 227 (1919).



tende Mengen in die Gewebe übergehen. Camus und Pagnitz<sup>1)</sup> haben gezeigt, daß das Muskelhämoglobin Kohlenoxyd binden kann, aber bei vergifteten Tieren fanden sie weit weniger Kohlenoxyd durch das Muskelhämoglobin als durch den Blutfarbstoff gebunden, und Piotowski<sup>2)</sup> fand, daß Muskeln von kohlenoxydvergifteten Hunden nur eine unbedeutende Spur von Kohlenoxyd enthielten, das wahrscheinlich vom Blute herrührte. Hoke<sup>3)</sup> konnte bei einer tödlichen Vergiftung an einem Hunde keine Spur des Gases im Gehirn nachweisen. Dreyer und Ray<sup>4)</sup> meinen, daß besonders bei älteren Tieren (Kaninchen) nicht unbedeutende Mengen CO von dem extravasculären Hämoglobin (Muskel, Knochenmark) aufgenommen werden können.

Bei dieser Besprechung der Verteilung des Kohlenoxyds im Organismus wollen wir auch den Übergang auf den Foetus behandeln. Högyes<sup>5)</sup> beobachtete bei Kaninchenversuchen, daß bei Kohlenoxydvergiftungen, welche zum Tode des Muttertieres führten, die Foeten am Leben waren, und er konnte weder im Foetalblut noch in der Plazenta spektroskopisch Kohlenoxyd nachweisen. Fehling<sup>6)</sup> fand bei Kohlenoxydvergiftung bei graviden Kaninchen, daß das Foetalblut bei Hoppe - Seylers Probe keine oder nur ganz schwache Reaktion ergab.

Gréhant und Quinquaud<sup>7)</sup> fanden bei einer graviden Hündin, die im Laufe von 35 Minuten mit Kohlenoxyd tödlich vergiftet wurde, im Blut des Muttertieres in 100 ccm 16,5 ccm CO, im Foetalblut nur 2,9 ccm. Dreser<sup>8)</sup> fand nach langsamer Vergiftung bei einem trächtigen Kaninchen, daß der prozentische Gehalt des Kohlenoxydhämoglobins im Blute des Muttertieres ungefähr das Zweifache des Foetalblutes betrug. Nicloux<sup>9)</sup> fand bei trächtigen Meerschweinchen, daß, wenn die Luft 1%, CO oder mehr enthielt, wodurch der Tod in weniger als einer Stunde erfolgte, das Foetalblut immer weit weniger CO enthielt als das Blut des Muttertieres, wogegen bei 0,25% CO oder weniger, wo die Vergiftung nicht zum Tode führte, nach 1½ Stunden ungefähr dieselben Werte im Blute der Mutter und der Foeten vorhanden waren.

Bei Nicloux' Versuchen trat das Gleichgewicht wahrscheinlich viel früher ein, als es bei größeren Tieren der Fall sein würde. Die vorliegenden Untersuchungen zeigen also, daß das Kohlenoxyd aus dem Blut des Muttertieres in das des Foetus übergeht, daß dieser Prozeß aber langsam vonstatten geht.

**Das Schicksal des Kohlenoxyds im Organismus und seine Ausscheidung.** Wenn ein Individuum eine Kohlenoxydvergiftung überlebt, wird man nach einiger Zeit kein Kohlenoxyd im Blute mehr nachweisen können. Das Kohlenoxyd muß also entweder zerstört oder aus dem Organismus ausgeschieden sein. Beides ist behauptet worden, und die Frage ist einer großen Reihe von Untersuchungen unterzogen worden.

Chenot<sup>10)</sup> stellte die Ansicht auf, daß das Kohlenoxyd im Organismus

<sup>1)</sup> J. Camus u. Pagnitz, Compt. rend. de la Soc. de Biol. **55**, 837 (1903).

<sup>2)</sup> G. Piotowski, Compt. rend. de la Soc. de Biol. **45**, 433 (1893).

<sup>3)</sup> Eduard Hoke, Archiv f. experim. Pathol. u. Pharmakol. **56**, 201 (1907).

<sup>4)</sup> G. Dreyer u. W. Ray, Philos. Transactions of the Ray. Soc. of London Series B. **201**, 159 (1910).

<sup>5)</sup> Andreas Högyes, Archiv f. d. ges. Physiol. **15**, 335 (1877).

<sup>6)</sup> Fehling, Archiv f. Gynäkol. **11**, 555 (1877).

<sup>7)</sup> Gréhant u. Quinquaud, Compt. rend. de la Soc. de Biol. **1883**, 502; zit. nach Gréhant, Les poisons de l'air. 1890, p. 198.

<sup>8)</sup> H. Dreser, Archiv f. experim. Pathol. u. Pharmakol. **29**, 119 (1891).

<sup>9)</sup> M. Nicloux, Compt. rend. de la Soc. de Biol. **53**, 711 (1901).

<sup>10)</sup> A. Chenot, Compt. rend. de l'Acad. des Sc. **38**, 735 (1854).

(der Lunge) sich unter starker Wärmeentwicklung mit dem Sauerstoff verbinde, hat aber keine Untersuchungen darüber angestellt.

Cl. Bernard<sup>1)</sup> meinte, das Kohlenoxyd bilde eine sehr feste Verbindung mit den Blutkörperchen, die es in irgend einer Weise paralyisiert. Er meinte, die Blutkörperchen könnten zerstört oder das Kohlenoxyd könnte eliminiert werden, geht aber nicht näher auf die Frage ein.

Pokrowsky<sup>2)</sup> verwarf Bernards Ansicht, daß die Blutkörperchen zerstört werden könnten, da man nach einer Kohlenoxydvergiftung keine entsprechenden sekundären Veränderungen findet, wie Lösung der Blutkörperchen in Serum oder Ablagerung großer Massen von Blutkörperchen in den Organen. Er fand nach der Vergiftung dieselbe Hämoglobinmenge im Blut (nach Hoppe-Seylers Methode bestimmt) wie vor derselben. Er injizierte Tieren Kohlenoxyd subkutan, konnte danach aber dies Gas nicht in der Expirationsluft nachweisen, auch nicht bei Tieren, die bedeutende Mengen Kohlenoxyd eingeatmet hatten. Da er außerdem in einer Reihe von Versuchen an Kaninchen bis 40 Minuten nach Aufhören der Kohlenoxydeinatmung eine vermehrte Kohlensäureausscheidung fand, nahm er an, daß Kohlenoxyd im Körper zu Kohlensäure verbrenne.

Cl. Bernard<sup>3)</sup> ist in einer späteren Arbeit darüber im Reinen, daß die Blutkörperchen kaum zugrunde gehen, und daß das Kohlenoxyd recht schnell aus dem Blut verschwindet. Er findet, daß es drei Möglichkeiten zur Erklärung des Verschwindens des Kohlenoxyds gibt: Umwandlung in Ameisensäure (wie von Hoppe-Seyler<sup>4)</sup> angenommen), Ausscheidung in unveränderter Gestalt oder Umwandlung in Kohlensäure. Da er bei Kohlenoxydvergiftungen nie eine Spur von Ameisensäure im Harn gefunden hat, verwirft er diese Erklärung, ohne zu einer von den beiden anderen einen bestimmten Standpunkt anzunehmen.

Die ersten Untersuchungen, durch welcheargetan wurde, daß CO in unveränderter Gestalt ausgeschieden werden kann, wurden von Gréhant<sup>5)</sup> angestellt. Er fand, daß sich, wenn man bei einem Hund 5 Minuten nach Aufhören der Kohlenoxydatmung anfang, die Expirationsluft aufzusammeln und sie nach Entfernung der Kohlensäure durch eine mit Kupferoxyd gefüllte erwärmte Verbrennungsröhre leitete, Kohlensäure bildete; er zeigte, daß die erwähnte Expirationsluft bei längerer Einwirkung einen Sperling töten konnte und wies spektroskopisch Hämoglobin in dessen Blut nach.

Bei späteren Versuchen injizierte Gréhant<sup>6)</sup> in die Vena jugularis eines Kaninchens Blut eines bekannten Kohlenoxydgehalts. Er fand 90% des injizierten CO in der Expirationsluft wieder. Ferner bestimmte er bei einem Hunde die Blutmenge nach Gréhant und Quinquauds Methode, sowie den prozentischen Kohlenoxydgehalt des Blutes gleich nach Aufhören der Kohlenoxydatmung wie auch eine Stunde später. Von der nach seiner Berechnung aus dem Blute verschwundenen Kohlenoxydmenge fand er 90% in der Expirationsluft wieder. Gréhant schließt aus seinen Versuchen, daß das Kohlenoxyd

<sup>1)</sup> Claude Bernard, *Substances toxiques et médicaments*. 1857, p. 190 u. 198.

<sup>2)</sup> W. Pokrowsky, *Virchows Archiv* **30**, 558 (1864).

<sup>3)</sup> Claude Bernard, *Leçons sur les anesthésiques et sur l'asphyxie*. 1875, p. 452.

<sup>4)</sup> Hoppe-Seyler, *Centralbl. f. d. med. Wissensch.* **1865**, Nr. 2; zit. nach Dybowski, *Hoppe-Seylers med.-chem. Untersuch.* **1**, 122 (1866).

<sup>5)</sup> N. Gréhant, *Compt. rend. de l'Acad. des Sc.* **77**, 223 (1873); *Bibliothèque de l'École des hautes études, section des sciences nat.* **10**, (1874); zit. nach: *L'oxyde de carbone*, p. 95.

<sup>6)</sup> N. Gréhant, *Compt. rend. de l'Acad. des Sc.* **102**, 825 (1886).

sich im Organismus nicht umwandelt, sondern in unverändertem Zustand durch die Lunge ausgeschieden wird. Kreis<sup>1)</sup> verfuhr nach einer ähnlichen Methode wie Gréhant in seinem ersten Versuch; jedoch verwendet er in der Verbrennungsröhre ausgeglühten Asbest. Bei kohlenoxydvergifteten Fröschen fand er nur eine sehr geringe Kohlenoxydausscheidung. Bei Injektion ins subkutane Gewebe und ins Peritoneum an Kaninchen fand er in der Expirationsluft kein Kohlenoxyd. Bei Tieren (Mäusen und Insekten), die unter einer Glasglocke angebracht waren, deren Luft eine bestimmte Menge Kohlenoxyd enthielt, fand er, daß nach einigen Tagen 65—100% der Kohlenoxydmenge verschwunden waren. Wie Pokrowski fand er die Kohlensäureausscheidung bei Kaninchen die erste halbe Stunde nach Aufhören der Kohlenoxydatmung vermehrt. Er meint danach, daß der allergrößte Teil des Kohlenoxyds im Organismus zerstört und in Kohlensäure umgewandelt wird.

Kreis' Beobachtungen haben sich indessen zum großen Teil als nicht stichhaltig ergeben; so wies Zalesky<sup>2)</sup> nach intraperitonealer Injektion von CO an Katzen Kohlenoxyd im Blut und in der Expirationsluft nach. Gaglio<sup>3)</sup> brachte Versuchstiere (Kaninchen) in einer großen Glasglocke an. Die Luft enthielt eine abgemessene Menge Kohlenoxyd; die gebildete Kohlensäure wurde absorbiert und der verbrauchte Sauerstoff wurde während des Versuchs ersetzt. Die Tiere verbrachten 4—8 Stunden in diesem Luftgemisch, wonach dasselbe unter Hinzuleitung von Sauerstoff mehrere Stunden hindurch abgesaugt wurde, so daß die Tiere das resorbierte Kohlenoxyd wieder abgeben konnten. Gaglio fand 96—98% der zugesetzten Kohlenoxydmenge wieder und schließt daraus, daß im Blut des lebenden Tieres keine Oxydation stattfindet.

Saint-Martin<sup>4)</sup> fand, daß, wenn sowohl O<sub>2</sub> als CO enthaltendes Blut 10—30 Stunden bei 38° stand, kleinere Mengen Kohlenoxyd verschwanden. Indem er ein Kaninchen ein bestimmtes Quantum CO einatmen und darauf in Kautschuksäcke, die mit Sauerstoff gefüllt waren, eine Stunde ausatmen und aus denselben wieder einatmen ließ, fand er bei 2 Versuchen, daß im Laufe von 1 Stunde 7,83 bzw. 5,03 ccm CO verschwanden. Als er die Versuche mittels eines Regnaultschen Apparates wiederholte, waren die Zahlen aber viel kleiner, indem bei 3 Versuchen pro Stunde 1,17, 1,30 und 1,63 ccm CO schwanden. Der Raumgehalt des Apparates betrug ca. 20 l, und ein Kontrollversuch mit dem leeren Apparat ergab einen Verlust von 0,15 ccm CO pro Stunde.

Wachholz<sup>5)</sup> kam bei einer Wiederholung von Kreis' Versuch mit etwas verbesserter Technik zu ähnlichen Resultaten wie dieser Forscher; er fand, daß Mehlwürmer in stande waren, sehr bedeutende Mengen von Kohlenoxyd zum Verschwinden zu bringen, und daß auch Mäuse, die sich längere Zeit in einer Kohlenoxyd enthaltenden Atmosphäre aufhielten, bedeutende Mengen von Kohlenoxyd vernichten konnten.

Eine neue Versuchsreihe von Wachholz und Worgitzki<sup>6)</sup> ergab indessen wesentlich andere Resultate. Es zeigte sich, daß man an Mäusen bei 24stündiger Versuchsdauer keine Zerstörung von Kohlenoxyd feststellen konnte, und Versuche an Kaninchen gaben ganz ähnliche Resultate. Auch bei Regen-

<sup>1)</sup> E. Kreis, Archiv f. d. ges. Physiol. **26**, 425 (1881).

<sup>2)</sup> E. Zalesky, Archiv f. experim. Pathol. u. Pharmakol. **20**, 34 (1885).

<sup>3)</sup> Gaetano Gaglio, Archiv f. experim. Pathol. u. Pharmakol. **22**, 233 (1887).

<sup>4)</sup> L. G. de Saint-Martin, Recherches expérimentales sur la respiration, 1893, p. 279; Compt. rend. de l'Acad. des Sc. **115**, 835 (1892); **116**, 266 (1893).

<sup>5)</sup> F. Wachholz, Archiv f. d. ges. Physiol. **74**, 174 (1899); **75**, 338 (1899).

<sup>6)</sup> O. Weiss, Versuche von F. Wachholz u. F. Worgitzki, Archiv f. d. ges. Physiol. **112**, 361 (1906).



würmern fand keine Zerstörung des Kohlenoxyds statt. Dagegen wurde bei Mehlwürmern, den früheren Versuchen entsprechend, eine sehr bedeutende Zerstörung von Kohlenoxyd gefunden. In einer Versuchsreihe, wo die Mehlwürmer in einer Atmosphäre von 17–23% CO angebracht wurden und die Versuche 2–5 Tage dauerten, zeigte es sich, daß pro 100 g Mehlwürmer und Stunde 0,72–1,92 ccm CO zum Verschwinden gebracht waren. Obgleich es sich somit bei Worgitzkis Versuche um sehr große Kohlenoxydmengen handelt, scheinen die Versuche jedoch nicht stichhaltig zu sein. Später hat nämlich Marie Krogh<sup>1)</sup> Versuche mitgeteilt, bei denen Mehlwürmerlarven bei 2–3stündigem Aufenthalt in einer 1%-Kohlenoxyd enthaltenden Atmosphäre keine Spur von Kohlenoxyd zum Verschwinden brachten. Die Versuchstechnik von M. Krogh scheint einwandfrei zu sein.

Beim Menschen sind die Verhältnisse von Haldane und Smith<sup>2)</sup> untersucht worden. Sie ließen das Versuchsindividuum ein Kohlenoxydgemisch einatmen, bis das Blut eine Sättigung von 33% aufwies. Danach wurde eine Stunde lang in einen kleinen geschlossenen Raum (eine Blase) ausgeatmet und aus demselben wieder eingeatmet, indem die gebildete Kohlensäure absorbiert und der verbrauchte Sauerstoff ersetzt wurde. Wurde das Kohlenoxyd im Organismus zerstört, so müßte unter diesen Umständen der prozentische Kohlenoxydgehalt des Blutes allmählich abnehmen. Diese Größe hielt sich aber in vier während einer Stunde entnommenen Proben ganz unverändert. Später hat Haldane<sup>3)</sup> auch mit Mäusen Versuche angestellt, die in einem Regnaultschen Apparat angebracht waren, in den eine abgemessene Menge Kohlenoxyd eingeführt wurde. Die Versuche dauerten 26–29 Stunden, während welcher Zeit mehrere Luftproben entnommen wurden, die auf Kohlenoxyd und Methan analysiert wurden. Es zeigte sich, daß der prozentische Kohlenoxydgehalt sich während des Versuches ganz unverändert hielt.

Durch das große über diese Frage vorliegende Material muß es vermeintlich als dargetan betrachtet werden, daß der Mensch und die höheren Tiere nicht imstande sind, in ihrem Organismus Kohlenoxyd in nachweisbarer Menge umzuwandeln, und daß das aufgenommene Kohlenoxyd in unverändertem Zustand mit der Expirationsluft ausgeschieden wird. Auch die wirbellosen Tiere scheinen nicht imstande zu sein, Kohlenoxyd zu zerstören.

Die Ausscheidung des Kohlenoxyds wird ganz ähnlichen Gesetzen folgen, wie die Aufnahme, d. h. die in die Lunge aus dem Blute ausgeschiedene Kohlenoxydmenge wird der Diffusionskonstante und dem Diffusionsdruck proportional sein. Der Diffusionsdruck ist in diesem Falle die Differenz zwischen der CO-Spannung des Blutes und der der Alveolenluft. Wenn ein Tier, welches kohlenoxydhaltige Luft geatmet hat, wieder atmosphärische Luft atmet, wird in den ersten Minuten die CO-Spannung der Alveolenluft schnell herabfallen, bis sie einen Wert erreicht hat, bei welchem die mit der Ausatemungsluft entleerte Kohlenoxydmenge sehr nahe die gleiche ist, als die in der Lunge ausgeschiedene. Von diesem Augenblick an wird die CO-Spannung der Alveolenluft sehr langsam abnehmen, indem sie den Bewegungen der CO-Spannung des Blutes folgt, jedoch niedriger als dieselbe bleibt. Die CO-Spannung des Blutes wird indessen, auch wenn ein beträchtlicher Bruchteil des Hämoglobins mit CO gesättigt ist, klein sein, und die Ausscheidung wird demnach

<sup>1)</sup> Marie Krogh, Archiv f. d. ges. Physiologie **162**, 94 (1915).

<sup>2)</sup> J. Haldane und J. Lonain Smith, Journ. of Physiol. **20**, 514 (1896).

<sup>3)</sup> J. Haldane, Journ. of Physiol. **25**, 225. (1900).

langsam vonstatten gehen. Wenn wir einen sehr kurzen Zeitraum betrachten, wird in diesem die CO-Spannung des Blutes deshalb nicht merkbar verändert, und die in die Lunge ausgeschiedene CO-Menge wird die gleiche sein, als die mit der Ausatemungsluft entleerte. Wir setzen die Größe eines Atemzuges nach Abzug des schädlichen Raumes zu  $A$ , der Atemfrequenz in einer Minute zu  $n$ , die Diffusionskonstante zu  $D$  und die CO-Spannung des Blutes und die der Alveolenluft zu  $p_b$  und  $p_a$  (bei  $0^\circ$  und 760 mm). Es findet dann folgende Gleichung statt:

$$n \cdot A \cdot \frac{p_a}{760} = D(p_b - p_a) \text{ oder } p_a = p_b \cdot \frac{D \cdot 760}{nA + D \cdot 760}.$$

Die Formel zeigt, daß je größer  $n$  und  $A$  wird, d. h. je stärker die Lungenventilation wird, je kleiner wird  $p_a$  und je größer somit der Diffusionsdruck ( $p_b - p_a$ ) werden und je schneller wird infolgedessen die Ausscheidung des Kohlenoxyds vonstatten gehen. Hierzu kommt noch, daß die Diffusionskonstante  $D$  bei vergrößertem Lungenvolum zunimmt. Beispielsweise werden wir die Ausscheidung des Kohlenoxyds bei einem normal atmenden Menschen betrachten und setzen  $A = 350$  ccm,  $n = 16$  und  $D = 30$  ccm. Sind 60% des Hämoglobins mit Kohlenoxyd gesättigt, ist  $p_b = 0,60$  mm (siehe die Tabelle S. 34), und obenstehender Gleichung gemäß ist dann  $p_a = 0,48$  mm, und es werden in einer Minute  $D(p_a - p_b) = 3,6$  ccm CO ausgeschieden. Ist die Atmung oberflächlich und langsam, wie dies bei schweren Kohlenoxydvergiftungen offen der Fall ist, wird die Ausscheidung sehr langsam verlaufen und es mag viele Stunden dauern, ehe das Kohlenoxyd völlig aus dem Körper ausgeschieden ist.

Bei hohem prozentischen Gehalt des Blutes von CO-Hämoglobin wird der Diffusionsdruck größer sein als bei niedrigen, und die Ausscheidung des Kohlenoxyds bei gleichbleibender Lungenventilation anfangs ziemlich schnell, später langsam vonstatten gehen. So fand Gréhant<sup>1)</sup> bei einem Hunde, der kohlenoxydhaltige Luft geatmet hatte

gleich nach Aufhören der CO-Atmung .					83% CO-Hglb.
1 h	„	„	„	„	50% D.,
2 h	„	„	„	„	26% „
3 h	„	„	„	„	21% „

Versuche von Bock<sup>1)</sup> haben ähnliche Resultate ergeben. So wurde in einem Versuche gefunden

gleich nach Aufhören der CO-Atmung .					59,1% CO-Hglb.
0 h 48'	„	„	„	„	46,8% „
1 h 37'	„	„	„	„	35,5% „

Bei Kaninchen fand Gréhant<sup>2)</sup> eine viel schnellere Ausscheidung als bei Hunden. So enthielt bei einem Versuch das Blut für je 100 ccm 11,7 ccm CO gleich nach Aufhören der CO-Atmung; 30 Minuten später enthielten 100 ccm Blut 3,6 ccm und 1 Stunde und 4 Minuten nach Aufhören der CO-Atmung nur 1,25 ccm CO. Diese verhältnismäßig schnelle Ausscheidung beim Kaninchen hat ohne Zweifel teilweise ihre Ursache darin, daß das Kaninchen, als kleineres Tier als der Hund, eine relativ stärkere Lungenventilation hat, beruht aber in wesentlichem Grade auch auf der Verschiedenheit der relativen Affinität des Hämoglobins zu Sauerstoff und zu Kohlenoxyd bei diesen Tieren. Bei der-

<sup>1)</sup> N. Gréhaut, L'oxyde de carbone. 1903, p. 74, 91.

<sup>2)</sup> J. Bock, Hospitalstidende 1918, S. 1.

selben prozentischen Sättigung des Blutes mit CO wird die Kohlenoxydspannung des Blutes ungefähr doppelt so groß sein beim Kaninchen wie beim Hunde (siehe S. 34), und die Ausscheidung wird also auch aus dem Grunde viel schneller vonstatten gehen.

Die beschleunigte Ausscheidung des Kohlenoxyds bei starker Atmung ist von Hendersen und Haggard<sup>1)</sup> experimentell nachgewiesen. Diese Forscher vergifteten Hunde mit Leuchtgas bis zu bei völliger Bewußtlosigkeit die Atmung stark herabgesetzt wurde und den Cheyne-Stokesschen Typus annahm. Wenn die Tiere hiernach atmosphärische Luft atmeten, blieb die Atmung schwach und nahm der Kohlenoxydgehalt des Blutes sehr langsam ab. Wurde aber atmosphärische Luft mit Zusatz von 10% Kohlensäure geatmet,\* wurde im Laufe kurzer Zeit kräftige respiratorische Bewegungen hervorgerufen, und der Kohlenoxydgehalt des Blutes nahm schnell ab.

Über der CO-Ausscheidung bei Menschen hat Haldane<sup>2)</sup> Untersuchungen angestellt. Er atmete eine Zeitlang kohlenoxydhaltige Luft und bestimmte darnach zu verschiedenen Zeitpunkten den prozentigen Gehalt vom CO-Hämoglobin des Blutes mittels der Karminmethode. Bei einem Versuch enthielt das Blut gleich nach Aufhören der CO-Atmung 56% CO-Hglb., 50 Minuten und 2 Stunden später 38 bzw. 32% CO-Hglb. Bei einem anderen Versuch wurde gefunden

gleich	nach Aufhören der CO-Atmung	37% CO-Hglb.
30 Minuten	„ „ „ „	27% „
90 „	„ „ „ „	20% „
195 „	„ „ „ „	11% „

Haldane rechnet nach seinen Untersuchungen, daß es bei schwer vergifteten Menschen etwa 6—7 Stunden dauern wird, ehe das Kohlenoxyd ausgeschieden ist.

Von mehreren Seiten liegen indessen Mitteilungen über eine äußerst verlangsamte Ausscheidung des Kohlenoxyds bei Vergiftungen an Menschen vor. So geben Ogier und Socquet<sup>3)</sup> an 60 Stunden nach der Vergiftung mittels der spektroskopischen Probe Kohlenoxyd im Blute nachgewiesen zu haben. Martin<sup>4)</sup> gibt an nach 72 Stunden (Spektroskopi und Katayamas Probe), Wachholz<sup>5)</sup> sogar nach 7 Tagen (Modifikation von Kunkels Probe) Kohlenoxyd im Blute nachgewiesen zu haben. Bei der spektroskopischen Probe läßt sich höchstens 20%, nach den feinsten der chemischen Proben höchstens 10% CO-Hglb. im Blute nachweisen. Es mußte also in diesen Fällen 3—7 Tage nach der Vergiftung noch 10—20% des Hämoglobins als Kohlenoxydhämoglobin anwesend sein, was mit dem Ergebnis der obenbesprochenen experimentellen Untersuchungen an Menschen und Tieren schwierig vereinbar ist.

Eine gewaltige austreibende Wirkung auf das Kohlenoxyd hat die Sauerstoffatmung. Dies war nach der erwähnten Formel  $\frac{p_{co}}{p_o} = K \cdot \frac{x}{100 - x}$  zu erwarten: wenn bei Sauerstoffatmung die Sauerstoffspannung des Lungenblutes  $p_o$  um etwa das Fünffache vergrößert wird, muß bei etwa gleichbleibendem Gehalt des Blutes von Kohlenoxyd ( $x$ ) die Kohlenoxydspannung des

<sup>1)</sup> Yandel Henderson and H. W. Haggard, Journ. of Pharmacol. and exp. Therap. **16**, 11 (1920).

<sup>2)</sup> J. Haldane, Journ. of Physiology **18**, 430 (1895).

<sup>3)</sup> Ogier et Socquet, Annales d'hygiène **22**, 279 (1889).

<sup>4)</sup> Marten, Virchows Archiv **136**, 535 (1894).

<sup>5)</sup> L. Wachholz, Vierteljahrsschr. f. gerichtl. Med. N. F. **23**, 231 (1902).



Blutes  $p_{co}$  in einem ähnlichen Verhältnis gesteigert werden. Der Diffusionsdruck wird deshalb stark anwachsen, und die Ausscheidung des Kohlenoxyds wird weit schneller vonstatten gehen. Daß die Sauerstoffeinatmung tatsächlich die Ausscheidung des Kohlenoxyds stark beschleunigt, ist auf experimentellem Wege von Gréhant<sup>1)</sup> dargetan worden. Er ließ 2 Hunde 1% CO und sodann den einen atmosphärische Luft, den anderen 90% Sauerstoff einatmen, während er mit Zwischenräumen die CO-Menge des Blutes bestimmte. Der Versuch ergab folgendes.

Zeit nach Aufhören der CO-Atmung	cem CO in 100 cem Blut	
	bei Einatmung von atmosph. Luft	bei Einatmung von 90% O <sub>2</sub>
0 Minuten . . . .	18,1	16,2
15 „ . . . .		5,2
30 „ . . . .		3,5
1 Stunde . . . .	10,5	1,1
2 Stunden . . . .	5,4	
3 „ . . . .	4,5	

Es geht aus diesem Versuch deutlich hervor, daß eine auch nur kurzwierige Sauerstoffinhalation für die Geschwindigkeit der Ausscheidung des Kohlenoxyds von eminenter Bedeutung ist. Henderson und Haggard haben in der eben erwähnten Arbeit gezeigt, daß auch bei Atmung von Sauerstoff ein Zusatz von 6–10% Kohlensäure die Lungenventilation vergrößert und somit die CO-Ausscheidung beschleunigt.

**Das Blut.** Die bedeutungsvollste Wirkung der CO-Vergiftung, die Umwandlung des Oxyhämoglobins des Blutes in Kohlenoxydhämoglobin, wurde früher ausführlich besprochen. Hier sollen nur einige andere Fragen in betreff des Verhaltens des Blutes bei der CO-Vergiftung behandelt werden.

Die Menge der titrierbaren Alkalien im Blute ist während der CO-Vergiftung vermindert (Araki<sup>2)</sup>); dasselbe gilt von der Kohlensäuremenge im Blute (s. S. 64). Bei der CO-Vergiftung wird man Hyperglykämie finden, und das Blut wird bedeutende Mengen von Milchsäure enthalten. Auf diese Fragen kommen wir beim Stoffwechsel eingehender zurück.

Die Blutkörperchen werden durch eine akute CO-Vergiftung nur wenig beeinflusst. So fand Driessen<sup>3)</sup> bei wiederholten CO-Vergiftungen keine Veränderungen der Anzahl der roten Blutkörperchen. Auch Nasmith und Graham<sup>4)</sup> fanden bei täglich wiederholten Vergiftungen Wochen hindurch an Meerschweinchen keine Veränderung des Blutes. Ganz anders verhielt es sich, wie wir sehen werden, mit der chronischen Vergiftung, wenn die Tiere sich Tage und Wochen hindurch in kohlenoxydhaltiger Luft aufhalten. In einzelnen Fällen sind bei CO-Vergiftungen bei Menschen Polyglobuli beobachtet worden<sup>5)</sup>.

Scheiding<sup>6)</sup> und Heineke<sup>7)</sup> betrachteten die CO-Vergiftung wesentlich

<sup>1)</sup> N. Gréhant, L'oxyde de carbone. 1903, p. 91.

<sup>2)</sup> G. Araki, Zeitschr. f. physiol. Chemie **19**, 422 (1894).

<sup>3)</sup> Theodor Driessen, Über die Einwirkung wiederholter Kohlenoxydvergiftungen auf die roten Blutkörperchen. Diss. Würzburg 1889.

<sup>4)</sup> G. G. Nasmith and D. A. L. Graham, Journ. of Physiol. **35**, 32 (1906).

<sup>5)</sup> R. v. Limbeck, Klinische Pathologie des Blutes. 2. Aufl., 1896, S. 234. — E. Münzer u. P. Palma, Zeitschr. f. Heilk. **15**, 187 (1894). — Reinhold, Münch. med. Wochenschr. **1904**, 739.

<sup>6)</sup> G. Scheiding, Leuchtgasvergiftung und Fermentintoxikation. Diss. Erlangen 1888

<sup>7)</sup> W. Heineke, Deutsches Archiv f. klin. Med. **42**, 147 (1887).

auf Grund pathologisch-anatomischer Befunde (die Untersuchungen wurden mit Leuchtgas angestellt) als eine durch Zerfall der Blutkörperchen hervorgerufene Fermentintoxikation. Diese Ansicht ist durch keine späteren Untersuchungen bestätigt worden. Nasmith und Graham fanden als Begleiterscheinung der CO-Vergiftung eine sich im Laufe von wenig Stunden entwickelte Leukozytose der eosinophilen und pseudoeosinophilen Zellen.

Der isoelektrische Punkt des CO-Hämoglobins ist nach Michaelis und Bien<sup>1)</sup> identisch mit dem des Oxyhämoglobins.

Zum Nachweis von Kohlenoxyd im Blut benutzt man die spektroskopische Untersuchung oder verschiedene chemische Proben. Bei ersterer wird ein Reduktionsmittel, meistens Schwefelammon, zu der stark verdünnten Blutlösung gesetzt. Das Oxyhämoglobin wird dann in reduziertes Hämoglobin umgewandelt; das Kohlenoxydhämoglobin dagegen ändert sich nicht und läßt sich spektroskopisch nachweisen, wenn es in hinreichender Menge (20—25%) vorhanden ist. Von den chemischen Proben nennen wir Hoppe-Seylers Natronprobe, Kunkels Tanninprobe, Katayamas Probe mit Schwefelammon und Essigsäure, Rubners Probe mit Bleizuckerlösung und Wachholz' Formalinprobe. Von diesen Proben gibt es mehrere Modifikationen. Eine kritische Zusammenstellung der verschiedenen Proben gibt Kostin<sup>2)</sup>.

Vor kurzem hat Sand<sup>3)</sup> eine neue Probe angegeben. Der Blutlösung wird Jod in angemessener Menge zugesetzt und das Filtrat spektroskopiert. Mittels dieser Probe sind 5—10% CO-Hämoglobin nachzuweisen.

Wir wollen hier die Frage berühren, ob das Kohlenoxyd im Blut normaler Individuen vorkommen kann.

Bei Behandlung von Blut chloroformierter Hunde im Vakuum mit Essigsäure und Erwärmung und darauffolgender Analyse der ausgepumpten Gase mittels Gréhants Grisoumeters fanden Desgres und Nieloux<sup>4)</sup> nicht unbedeutende Mengen von CO, bis 0,52 Vol.-Proz. Saint-Martin<sup>5)</sup> wiederholte diese Versuche, indem er zum Auspumpen Weinsäure anwandte und eine bedeutende Blutmenge (500 ccm) benutzte. Nach Absorption des Sauerstoffs der ausgepumpten Gase ergab der Rest, mit Blut geschüttelt, das Spektrum des Kohlenoxydhämoglobins und enthielt auch der Gasanalyse nach CO. Saint-Martin fand Kohlenoxyd sowohl im Blut von normalen (0,08—0,12 Vol.-Proz.) als von chloroformierten Tieren (0,18—0,24 Vol.-Proz.). Er meint in Übereinstimmung mit einem bereits von Bernard<sup>6)</sup> ausgesprochenen Gedanken, daß das Kohlenoxyd durch die Wirkung der Säure auf eine Substanz des Blutes gebildet wird. Auch Desgres und Nieloux<sup>7)</sup> fanden bei neuen Versuchen CO in normalem Blut, meinen aber, daß das Kohlenoxyd nicht bei der Auspumpung gebildet sein kann, da die Mengen bei normalen Individuen und bei Chloroformnarkose sehr verschieden sind. Nach neuen Versuchen schließt Saint-Martin<sup>8)</sup> sich dieser Ansicht an, da er CO nicht nur bei Auspumpen mit Säure, sondern auch bei Austreiben mittels NO nachweisen konnte. Wenn das Blut 24 Stunden gestanden hatte, enthielt es kein Kohlenoxyd.

Als Erklärung der vorgefundenen kleinen Kohlenoxydmengen in normalem Blute stellt Nieloux<sup>9)</sup> zwei Möglichkeiten auf; entweder kann das Kohlenoxyd im Organismus gebildet werden, oder es kann mit der Luft aufgenommen werden, die ja in großen Städten wahrscheinlich geringe Mengen davon enthalten wird. Um die von Nieloux im Blute vorgefundenen Kohlenoxydmengen zu erklären, müßte dies Gas nach Gréhants Untersuchungen ungefähr im Verhältnis 1 : 200 000 in der Luft vorhanden sein. Da nun Nieloux bei einem Hunde, der sich auf dem Lande aufgehalten hatte, eine ähnliche CO-Menge im

<sup>1)</sup> L. Michaelis u. Z. Bien, *Biochem. Zeitschr.* **67**, 198 (1914).

<sup>2)</sup> S. Kostin, *Archiv f. d. ges. Physiol.* **83**, 572 (1901).

<sup>3)</sup> K. Sand, *Ugeskrift f. Læger* 1914, S. 1721.

<sup>4)</sup> A. Degres et M. Nieloux, *Compt. rend. de l'Acad. des Sc.* **125**, 973 (1897).

<sup>5)</sup> L. de Saint-Martin, *Compt. rend. de l'Acad. des Sc.* **126**, 533 (1898).

<sup>6)</sup> Claude Bernard, *Les anesthésiques et l'asphyxie*. 1875, p. 432.

<sup>7)</sup> A. Degres et M. Nieloux, *Compt. rend. de l'Acad. des Sc.* **126**, 758 (1898).

<sup>8)</sup> L. de Saint-Martin, *Compt. rend. de l'Acad. des Sc.* **126**, 1036 (1898).

<sup>9)</sup> M. Nieloux, *Compt. rend. de l'Acad. des Sc.* **126**, 1526 (1898).

Blut (0,16 Vol.-Proz.) vorfand wie bei Hunden aus Paris (17 Bestimmungen ergaben 0,08 bis 0,18 Vol.-Proz. CO), nimmt er an, daß das Kohlenoxyd sich im Organismus bildet. Bei Asphyxie wird die CO-Menge im Blut sehr stark vermindert. Später hat Nicloux<sup>1)</sup> ähnliche CO-Mengen im Blut von Hunden nachgewiesen, die 23 Tage auf einer öden, 2 km vom Festlande entfernten Insel verbracht hatten. Der Aderlaß fand auf der Insel statt, und das Blut wurde sofort ausgepumpt. Auch im Blut von Fischen<sup>2)</sup> und im Blut neugeborener Kinder<sup>3)</sup> fand Nicloux Kohlenoxyd. Als Beweis dafür, daß das betreffende Gas tatsächlich Kohlenoxyd ist, führt Nicloux an, daß es Jodsäure reduzierte, sowie daß es von Hämoglobin total absorbiert wurde und, wieder davon befreit, Jodsäure reduzierte. Lépine und Boulud<sup>3)</sup> fanden im Leichenblut anämischer Individuen eine gesteigerte CO-Menge. Injektion von oxalsäuren oder weinsäuren Salzen sowie von Zucker ins Blut vermehrte die CO-Menge sehr beträchtlich, bis auf 0,4 Vol.-Proz. Auch durch Zusatz von oxalsäuren Salzen zu frisch entleertem Blut und mehrstündiges Stehenlassen bei 39° wurde die CO-Menge vermehrt. Dagegen rief Injektion von milchsäuren Salzen keine Vermehrung der CO-Menge hervor; eine solche trat auch nicht ein, wenn oxalsäure Salze ins Blut asphyktischer Tiere injiziert wurden. Lépine und Boulud meinen, die Oxalsäure könne die Quelle des im Blut normaler Tiere vorkommenden Kohlenoxyds sein. Die in ihren Versuchen angeführten Werte der im normalen Blut vorkommenden Kohlenoxydmenge sind kleiner als die von Nicloux und Saint-Martin angegebenen.

Buckmaster und Gardener<sup>4)</sup> haben die von den erwähnten Forschern angestellten Versuche einer Kritik unterzogen und sprechen auf Grund ihrer eigenen Versuche namentlich den Chloroformversuchen alle Beweiskraft ab. Ihre Untersuchungen betreffen jedoch nur einen Teil des obenerwähnten Versuchsmaterials.

**Das Zentralnervensystem.** Bei jeder starken Kohlenoxydvergiftung treten Erscheinungen seitens des Nervensystems auf. Sie sind sehr verschiedener Art und können, je nachdem es sich um schnell oder langsam verlaufende Vergiftungen handelt, ein sehr verschiedenes Bild darbieten. Da Beobachtungen über die Wirkungen auf das Zentralnervensystem beim Menschen von großem Wert sind, werden wir diese zuerst betrachten.

Witter<sup>5)</sup> stellte 1814 in Dublin Untersuchungen über die Wirkung reinen Kohlenoxyds auf Menschen an. Die erste Versuchsperson wurde nach 2—3 Einatmungen von konvulsivem Zittern und von Schwindel ergriffen, welche ihr fast die Besinnung raubten. Witter machte nun selbst, nachdem er die Luft in der Lunge möglichst vollständig ausgeatmet hatte, 3—4 tiefe Einatmungen. Der Effekt war ein plötzlicher Verlust des Bewußtseins; er fiel zu Boden und lag eine halbe Stunde regungslos da, ohne Empfindung, anscheinend leblos und mit fast nicht wahrnehmbarem Puls. Nach Sauerstoffeinatmung trat schnell Wiederbelebung ein; es traten aber jetzt Konvulsionen auf, heftige Kopfschmerzen, schneller unregelmäßiger Puls und, nachdem das Bewußtsein wiedergekehrt war, Schwindel und vollkommene — aber vorübergehende — Blindheit und Hang zum Schlafen.

Chenot<sup>6)</sup> stürzte, nachdem er Kohlenoxyd eingeatmet hatte, plötzlich um. Es trat Bewußtlosigkeit und Anästhesie ein, die langsam wieder schwanden.

Klebs<sup>7)</sup> beschreibt als die ersten Erscheinungen ein brennendes Gefühl, namentlich an der Haut der Backen, leichten Schwindel, Flimmern vor den Augen, Kopfschmerz, stärkeres Pulsieren der Temporalarterien und Übelkeit.

<sup>1)</sup> M. Nicloux, Compt. rend. de la Soc. de Biol. **54**, 1167, 1169 (1902).

<sup>2)</sup> M. Nicloux, Compt. rend. de la Soc. de Biol. **53**, 611 (1901).

<sup>3)</sup> R. Lépine u. Boulud, Compt. rend. de la Soc. de Biol. **1905**, II, 55; Journ. de Physiol. et de Pathol. génér. **8**, 616 (1906).

<sup>4)</sup> Buckmaster and Gardener, Proc. Roy. Soc. **81**, Series B, 515 (1909).

<sup>5)</sup> Samuel Witter, Philosoph. Maz. and Journ. **37—46**, 367 (1814); zit. nach Friedberg, Die Vergiftung durch Kohlendunst. Berlin 1866, S. 38.

<sup>6)</sup> A. Chenot, Compt. rend. de l'Acad. des Sc. **38**, 735 (1854).

<sup>7)</sup> Klebs, Virchows Archiv **32**, 469 (1865).



Haldane<sup>1)</sup> hat eine Reihe von Versuchen an sich selbst ausgeführt mit lange dauernder Einatmung von Kohlenoxydgemischen verschiedener Konzentration (0,027—0,41%). Bis zu dem Zeitpunkt, wo 33% des Blutes mit CO gesättigt waren, konnte er keine ausgesprochenen Symptome wahrnehmen. Bei stärkerer Vergiftung (bei einem Versuch waren 56% CO-Hämoglobin im Blut vorhanden) traten folgende Erscheinungen auf: Schwindel, Dyspnöe, Palpitationen, undeutliches Gehör und Gesicht, Konfusion, unsichere Bewegung, starke Schwachheitsempfindung; er konnte nicht ohne Hilfe gehen und kaum aufrecht stehen, ohne zu fallen.

Ferner hat U. Mosso<sup>2)</sup> eine Untersuchungsreihe an Menschen angestellt. Bei einem Versuch, wo die Versuchsperson 50 Minuten 0,43% CO eingeatmet hatte, trat plötzlich ein kataleptischer Zustand ein, die Atmung hörte auf, der Puls wurde unfühlbar. Nach Einatmung von Sauerstoff erholte das Individuum sich nach einem epilepsieähnlichem Anfall und hatte von dem Geschehenen keine Erinnerung.

Bei langsam verlaufenden Vergiftungen durch Leuchtgas und Kohlendunst an Menschen ist es mehrmals beobachtet worden, daß die Vergiftung einen sehr hohen Grad erreichen kann, ohne daß sich subjektive Beschwerden einstellen, so daß die Vergifteten sich kaum krank fühlen zu einem Zeitpunkt, wo sie sich nicht bewegen können, ohne umzufallen, und es kann sich in derartigen Fällen ein tiefes Koma beinahe ohne Erregungserscheinungen entwickeln. Während des Schlafs kann, ohne daß Erwachen eintritt, sich schwere Kohlenoxydvergiftungen bei tiefem Koma einstellen.

Über die CO-Vergiftung an Tieren liegt eine große Reihe größtenteils gut übereinstimmender Untersuchungen vor. Bei einem sehr hohen Kohlenoxydprozentatz der Atmungsluft stürzten die Tiere gleich um und starben — oft ohne Krämpfe — im Laufe einer Minute oder weniger. Bei etwas niedrigerem CO-Gehalt (Hunde 3—1%, Kaninchen 5—3%) beobachtet man Unruhe, Geschrei, Dyspnöe, darauf langsame Atmung, Krämpfe, oft tetanische Muskelzuckungen, Erweiterung der Pupille, Anästhesie, Exophthalmus; dann tritt allmählich Ruhe ein, die Tiere liegen reaktionslos da, die Atmung wird oberflächlich, und der Tod tritt meistens nach 5—10 Minuten ein. Bei geringen Dosen (0,5% und weniger bei Hunden und Katzen, 1% und weniger bei Kaninchen und Meerschweinchen) ist das Vergiftungsbild ein ganz anderes. Mitunter hat man eine vorübergehende, leichte Exzitation, aber meistens sitzen die Tiere ruhig da. Die Bewegungen werden allmählich unsicher; es treten mitunter Erbrechen ein; die Tiere werden matt und stumpf, fallen später seitwärts um, es liegt augenscheinlich auf diesem Zeitpunkt Bewußtlosigkeit vor. Die Reflexe fallen weg, die Atmung wird oberflächlich und äußerst langsam, und meistens sterben die Tiere erst nach einer bis mehreren Stunden. In einigen Fällen treten zu irgend einer Zeit Muskelzuckungen oder Krämpfe auf, die jedoch gewöhnlich leicht sind; in anderen Fällen, namentlich bei sehr kleinen CO-Mengen liegen die Tiere die ganze Zeit ruhig da, und der Tod tritt ganz stille ein. Mosso<sup>3)</sup> hat mehrmals Affen unter Einfluß von Kohlenoxyd ohne jegliche Exzitation in einen tiefen Schlaf übergehen sehen, der nur von einem Erbrechen oder von einem Krampf unterbrochen, langsam in den Tod überging.

Daß das Zentralnervensystem bei der Kohlenoxydvergiftung allmählich gelähmt wird, kann dem ganzen Vergiftungsbilde gemäß keinem Zweifel unter-

<sup>1)</sup> J. Haldane, Journ. of Physiol. **18**, 430 (1895).

<sup>2)</sup> U. Mosso, Arch. ital. de Biol. **35**, 9 (1901).

<sup>3)</sup> A. Mosso, Arch. ital. de Biol. **35**, 72 (1901).

liegen. Über die Ursache dieser Lähmung haben sich aber verschiedene Ansichten geltend gemacht. Einige Forscher nehmen an, daß das Kohlenoxyd eine spezifische Wirkung auf das Zentralnervensystem ausübt, während andere meinen, daß die Wirkung auf das Zentralnervensystem ausschließlich vom Sauerstoffmangel herrührt.

Eine spezifische Wirkung auf das Zentralnervensystem wurde aus mehreren Gründen angenommen.

Tourdes<sup>1)</sup> betrachtet auf Grund seiner experimentellen Untersuchungen das CO als ein echtes Anästheticum, dessen Wirkung der des Chloroforms und Äthers analog ist. Marcacci<sup>2)</sup> hat später diese Ansicht aufgenommen. Er meint, das CO sei wie das Chloroform ein Protoplasmagift und rufe wie das Chloroform eine Lähmung erst des Gehirns, dann des Rückenmarks und schließlich der Medulla oblongata hervor. Die Anschauung Marcaccis, das Kohlenoxyd sei ein Protoplasmagift, ist indessen nach alledem, was über die Unschädlichkeit des Kohlenoxyds an Amöben, Bakterien, Flimmerepithel, isolierten Herzen und herausgeschnittenen Muskeln vorliegt, als nicht haltbar zu betrachten. Wollte man ferner das Kohlenoxyd als ein Narcoticum der Art des Chloroforms oder nur als ein spezifisches Gift des Zentralnervensystems betrachten, so müßten sich wohl im Gehirn nachweisbare Mengen des Kohlenoxyds finden. Dies ist aber nicht der Fall, denn Hoke<sup>3)</sup> fand im Gehirn eines mit Kohlenoxyd vergifteten Hundes keine Spur von Kohlenoxyd.

Geppert<sup>4)</sup> beobachtete bei Kaninchen, die eine Luft einatmeten, die allmählich sauerstoffärmer wurde, bei 7—8% Sauerstoff, eine Periode mit stark ausgesprochener Dyspnöe. Bei Einatmen von Kohlenoxyd (ca. 0,5% in der Inspirationsluft) sah er, obschon der Verlauf schneller war als bei der sauerstoffarmen Luft, keine deutliche Veränderung der Atmung, also keine Reaktion vom Atmungszentrum aus wie bei sauerstoffarmer Luft. Er schließt daraus, daß das Kohlenoxyd eine spezifische Wirkung auf die Nervenzentren ausübt.

Die Untersuchungen von Geppert werden bei der Atmung (S. 56) eingehend besprochen werden. Hier ist nur zu bemerken, daß die von ihm beschriebenen Erscheinungen durchaus konstant bei verschiedenen Versuchsbedingungen sein mußten, wenn man daraus sollte schließen können, daß das Kohlenoxyd eine eigene spezifische Wirkung auf die Nervenzentren ausübt. Wie wir später zeigen werden, haben aber eine Reihe von Untersuchungen Resultate ergeben, die durchaus nicht mit Gepperts Untersuchungen übereinstimmen. So ist häufig Dyspnöe bei langsamer Kohlenoxydvergiftung und andererseits keine Dyspnöe bei Sauerstoffmangel beobachtet worden. Man kann deshalb Gepperts Versuche nicht als einen Beweis einer spezifischen Kohlenoxydwirkung betrachten.

Kobert<sup>5)</sup> meint, daß eine direkte Einwirkung des CO auf das Nervensystem statthat, und daß dies sich beim Einatmen eines Gemisches von Sauerstoff mit mindestens 20% CO deutlich zeigt, denn es treten schon in der ersten Minute fulminante Erscheinungen ein, wie heftige Krämpfe oder totale Paralyse der Glieder, während das Blut anfangs noch keineswegs die zur Erklärung solcher Erscheinungen nötige Sättigung mit dem Gifte erreicht hat.

<sup>1)</sup> G. Tourdes, *Compt. rend. de l'Acad. des Sc.* **44**, 96 (1857).

<sup>2)</sup> A. Marcacci, *Arch. ital. de Biol.* **19**, 140 (1893).

<sup>3)</sup> E. Hoke, *Archiv f. experim. Pathol. u. Pharmakol.* **56**, 201 (1907).

<sup>4)</sup> J. Geppert, *Deutsche med. Wochenschr.* **1892**, 418.

<sup>5)</sup> Rudolf Kobert, *Lehrbuch der Intoxikationen*. 2. Aufl., Bd. II, 1906, S. 871.

Die Betrachtung Koberts ist indessen kaum stichhaltig. Bei Einatmung hochprozentischer Kohlenoxydmischungen wird schnell eine starke Dyspnoe auftreten und dadurch wird der prozentische Kohlenoxydgehalt der Alveolenluft in ganz kurzer Zeit hoch ansteigen. Bei einem hohen CO-Gehalt der Alveolenluft wird aber das durch die Lunge passierende Blut fast völlig mit Kohlenoxyd gesättigt werden (siehe S. 35), und fulminante Erscheinungen von seiten des Zentralnervensystems mögen deshalb zu einem Zeitpunkt eintreten, wo das Blut der venösen Gebiete noch nicht annähernd mit Kohlenoxyd gesättigt ist.

Endlich hat man die häufigen Nachkrankheiten des Zentralnervensystems bei Kohlenoxydvergiftungen bei Menschen als einen Beweis einer spezifischen Giftwirkung des Kohlenoxyds betrachtet.

Im Gegensatz hierzu steht die von Bernard<sup>1)</sup>, Böhm<sup>2)</sup>, Haldane<sup>3)</sup>, Kunkel<sup>4)</sup> und Mosso<sup>5)</sup> vertretene Ansicht, daß die Wirkung des Kohlenoxyds auf das Gehirn wie auf alle übrigen Organe allein durch die stark herabgesetzte Sauerstoffzufuhr bedingt ist.

Die Wirkung des Kohlenoxyds auf die Kaltblüter befürwortet entschieden nicht eine spezifische Wirkung auf das Zentralnervensystem. Während wir bei Warmblütern bei geringem CO-Prozentsatz, z. B. bei Hunden bei 1% CO in der Respirationsluft, schwere Symptome seitens des Zentralnervensystems finden, werden Frösche stundenlang in reinem CO verbringen können, ohne Vergiftungssymptome aufzuweisen. Paasch sah Frösche 3 mal 24 Stunden in einem Gemisch von 50% O<sub>2</sub> und 50% CO verbringen, ohne Vergiftungssymptome darzubieten.

Herlitzka<sup>6)</sup> fand bei seinen Versuchen über die Reizbarkeit der Gehirnrinde im wesentlichen dieselben Verhältnisse bei Kohlenoxydvergiftung wie bei Wasserstoffatmung und schließt daraus, daß sich unter beiden Umständen nur die Wirkung einer Anoxyhämie geltend mache.

Ganz entscheidend betreffend der Frage, ob das CO eine spezifische Wirkung auf das Zentralnervensystem besitzt, sind indessen einige Versuche von Haldane. Wie bekannt, werden Mäuse in einer 33% CO enthaltenden Atmosphäre augenblicklich sterben. Haldane<sup>7)</sup> zeigte, daß, wenn man eine Maus bei einem Druck von 2,7 Atmosphären in einem Gemisch von ca. 33% CO und 67% O<sub>2</sub> sitzen ließ, nicht allein die Maus nicht sogleich starb, sondern nach 24 Minuten sogar recht lebhaft war. Als der Druck bis auf Atmosphären- druck herabgesetzt wurde, hörte dagegen die Atmung auf. Haldanes Versuche wurden von Mosso<sup>8)</sup> wiederholt, der in einem 50% CO und 50% O<sub>2</sub> enthaltenden Luftgemisch an Ratten bei einem Sauerstoffdruck von 2 Atmosphären keine krankhaften Symptome gewährte. Dagegen starben die Tiere bei Herabsetzung des Druckes. Mosso hat ferner nach demselben Prinzip mit Hunden, Katzen und Affen Versuche angestellt. Bei 4% CO wird eine Katze nach einigen Minuten sterben. Mosso zeigte, daß bei einem Druck von 8 Atmosphären eine Katze in einer 4% CO enthaltenden Luft im Laufe von 20 Minuten nicht stirbt, sondern die ganze Zeit hindurch lebhaft scheint.

<sup>1)</sup> Claude Bernard, *Leçons sur les anesthésiques et sur l'asphyxie*. 1875, S. 437.

<sup>2)</sup> R. Böhm, *Handbuch der Intoxikationen* (v. Ziemssen, *Handbuch der speziellen Pathologie und Therapie*, Bd. 15). 2. Aufl. 1880, S. 160.

<sup>3)</sup> J. Haldane, *Journ. of Physiol.* **18**, 213 (1895).

<sup>4)</sup> A. S. Kunkel, *Handbuch der Toxikologie*. 1901, S. 327.

<sup>5)</sup> A. Mosso, *Arch. ital. de Biol.* **35**, 21 (1901).

<sup>6)</sup> A. Herlitzka, *Arch. ital. de Biol.* **34**, 416 (1900).

<sup>7)</sup> J. Haldane, *Journ. of Physiol.* **18**, 211 (1895).

<sup>8)</sup> A. Mosso, *Arch. ital. de Biol.* **35**, 23 (1901).



Auch Gréhan<sup>1)</sup> hat Haldane's Versuche wiederholt; er benutzte dabei Hunde und Kaninchen und gewann ganz entsprechende Resultate. Haldane erklärt die Erscheinung daraus, daß bei 2 Atmosphären Sauerstoffdruck hinreichend Sauerstoff physikalisch im Blute absorbiert wird, um das Sauerstoffbedürfnis der verschiedenen Gewebe zu befriedigen.

Nach den übereinstimmenden Versuchen von Haldane, Mosso und Gréhan wird es kaum möglich sein, die Ansicht einer spezifischen Wirkung des Kohlenoxyds auf das Zentralnervensystem aufrecht zu erhalten.

Beim Menschen sind als Nachkrankheiten von Kohlenoxydvergiftungen sehr häufig verschiedene Leiden des Zentralnervensystems beobachtet worden. So sind universelle Konvulsionen, Kontrakturen einzelner Muskelgruppen, Chorea, Paraplegien, Hämiplegien, Anästhesien, Parästhesien, Hyperästhesien, vasomotorische und trophische Störungen vorgekommen; auch sensorische Störungen der verschiedensten Art: Delirien, Amnesie, Demens, Paranoia usw. kommen häufig vor, sowie Störungen des Gehörs und des Gesichts, z. B. Ohrensausen und vorübergehende Blindheit, die wohl als Erscheinungen von seiten des Zentralnervensystems zu betrachten sind. Häufig sieht man kohlenoxydvergiftete Menschen nach Entfernung aus der CO-haltigen Atmosphäre viele Stunden bis mehrere Tage in tiefem Koma hinliegen, und der Tod dann zu einem Zeitpunkte eintreten, wo das Kohlenoxyd völlig oder beinahe völlig aus dem Blute ausgeschieden sein muß. Es dreht sich also auch in diesen Fällen um eine Nachwirkung der Kohlenoxydvergiftung.

Wir werden hier auf alle diese Nachwirkungen nicht näher eingehen; es soll nur darauf aufmerksam gemacht werden, daß dies ganze bunte Gemisch von Symptomen, von denen bei den verschiedenen Vergiftungen bald eins, bald das andere auftritt, nicht darauf deutet, daß das Kohlenoxyd eine lokalisierte spezifische Wirkung auf bestimmte Teile des Zentralnervensystems ausübt. Dagegen lassen sich diese höchst verschiedenen Symptome ohne Schwierigkeit als durch fehlende Sauerstoffzufuhr zum Zentralnervensystem verursacht erklären. Man muß sich erinnern, daß diese Fälle sich bei leichten, schnell vorübergehenden Vergiftungen meistens nicht entwickeln, sondern eben in Fällen, wo man annehmen kann, daß die Vergiftung viele Stunden gedauert hat. Sodann kann beim Menschen recht lange Zeit verstreichen, bevor das aufgenommene Kohlenoxyd wieder ausgeschieden ist, viel längere Zeit als bei unseren gewöhnlichen Versuchstieren. Es ist bekannt, daß das Zentralnervensystem nur eine kurzweilige Unterbrechung der Zirkulation erträgt, und daß schwere akute Anämien sensorische Störungen verursachen können. Annehmbar verträgt das hochentwickelte Gehirn des Menschen lange dauernden Sauerstoffmangel schlechter als das weniger entwickelte Tiergehirn. Es ist somit natürlich, die höchst verschiedenen Erscheinungen von seiten des Zentralnervensystems, welche nach Kohlenoxydvergiftungen auftreten, daraus zu erklären, daß sich im Zentralnervensystem bei lange dauernder mangelhafter Sauerstoffzufuhr schwere Störungen entwickeln, die sich bei verschiedenen Personen an ganz verschiedenen Teilen des Zentralnervensystems, den verschiedenen individuellen Bedingungen gemäß, am stärksten geltend machen und hier vorübergehende oder bleibende Veränderungen hervorrufen können.

So macht Böhm<sup>2)</sup> darauf aufmerksam, daß die beim Menschen beobachteten mannigfaltigen Nachkrankheiten nicht zu denjenigen Punkten gezählt

<sup>1)</sup> N. Gréhan, L'oxyde de carbone. 1903, p. 182.

<sup>2)</sup> R. Böhm, Handbuch der Intoxikationen. 1880. S. 160.

werden können, die eine spezifische Wirkung des Kohlenoxyds befürworten, indem er bei Tieren, die aus einem asphyktischen Scheintod (durch Kaliumsalze, Chloroformvergiftung oder Wasserstoffeinatmung verursacht) wieder zum Leben zurückgebracht wurden, ganz ähnliche, mehrere Tage, zuweilen gar Wochen dauernde, neuropathologische Erscheinungen beobachtete.

Gewöhnlich wird angeführt<sup>1)</sup>, daß an Tieren bei experimentellen Kohlenoxydvergiftungen keine Nachkrankheiten beobachtet worden sind. Es findet sich jedoch in der Literatur eine Reihe von Fällen, die ohne Zweifel hierhin gehören. So sah Munk<sup>2)</sup> bei einem Hund, der im Laufe von 3 Tagen 8 mal vergiftet worden war, Manègebewegung, vorübergehende Blindheit und Intelligenzstörungen. Fränkel<sup>3)</sup> beobachtete nach starker Kohlenoxydvergiftung bei einem Hund Zwangsbewegungen, intensive Störungen der zerebralen Tätigkeit und Blindheit. Vamossy<sup>4)</sup> sah bei einem Hunde nach wiederholten CO-Vergiftungen epileptische Krämpfe auftreten, und das sonst gutmütige Tier wurde mißmutig und bissig.

Da diese Fälle einerseits den bei Menschen nach Kohlenoxydvergiftung beobachteten Nachkrankheiten sehr ähnlich sind, andererseits — namentlich was das mehrmalige Auftreten von Blindheit betrifft — mit den von Böhm nach anderen Asphyxien beschriebenen Erscheinungen gut übereinstimmen, ist es natürlich, anzunehmen, daß die zerebralen Nachkrankheiten bei Kohlenoxydvergiftungen nicht als spezifische Wirkungen des Kohlenoxyds, sondern als Wirkungen des Sauerstoffmangels aufzufassen sind.

Neulich hat Bock<sup>5)</sup> an Meerschweinchen nach lange dauernder CO-Vergiftung als Nachwirkungen Krämpfe wie auch den Tod beobachtet. Die Tiere atmeten 2—3 Studnen ein 0,4—0,6% CO enthaltendes Luftgemisch und gerieten hierdurch in einem bewußtlosen Zustand. Wenn die Atmung oberflächlich wurde, wurden die Tiere aus der CO-haltigen Atmosphäre entfernt und in einen Thermostat angebracht. Sie lagen hier schlaff und ohne Bewußtsein, nach einigen Stunden stellten sich aber spastische Krämpfe ein und die Tiere starben nach 3—36 Stunden. Das Blut enthielt beim Tode keine Spur von Kohlenoxyd. Das Bild entspricht gut, was man nach lange dauernden Vergiftungen an Menschen beobachtet hat.

**Das vegetative System.** Es liegen nur wenig Untersuchungen über das Verhalten des vegetativen Systems vor. Klebs<sup>6)</sup> gibt an, daß die peristaltischen Bewegungen des Magens und der Därme aufhören, und daß letztere erschlaffen. Nach Öffnung der Bauchhöhle soll es einige Zeit dauern, bevor die peristaltischen Bewegungen eintreten. Tetanisieren des Vagus leitete sie augenblicklich ein, und er konnte sie dann durch Splanchnicusreizung nicht wieder zum Stillstand bringen. Im Gegensatz hierzu hat Pokrowsky<sup>7)</sup> angegeben, daß nach dem Tode durch Kohlenoxyd eine Reizung des Splanchnicus die durch Vagusreizung hervorgerufenen Bewegungen des Magens und der Eingeweide hemmen. Er<sup>8)</sup> beobachtete ferner bei Kohlenoxydvergiftung eine entschiedene Verstärkung der peristaltischen Bewegungen des Dünn- und Dickdarms; all-

<sup>1)</sup> Claude Bernard, *Substances toxiques et médicamenteuses*, p. 197. — R. Ko-bert, *Lehrbuch der Intoxikationen*. 2. Aufl., 2. Bd. 1906, S. 875.

<sup>2)</sup> Immanuel Munk, *Virchows Archiv* **63**, 518 (1875).

<sup>3)</sup> A. Fränkel, *Virchows Archiv* **67**, 302 (1876).

<sup>4)</sup> Z. v. Vamossy, *Archiv f. experim. Pathol. u. Pharmakol.* **41**, 282 (1898).

<sup>5)</sup> J. Bock, *Hospitalstidende* 1918, S. 1.

<sup>6)</sup> E. Klebs, *Virchows Archiv* **32**, 487 (1865).

<sup>7)</sup> W. Pokrowsky, *Virchows Archiv* **30**, 541 (1864).

<sup>8)</sup> W. Pokrowsky, *Archiv f. Anat., Physiol. u. wissensch. Med.* **1866**, 105.

mählich, wie die Tiere sich erholten, wurden die Bewegungen wieder normal. Der Gegensatz zwischen diesen Angaben beruht wahrscheinlich darauf, daß es sich bei der einen Reihe von Untersuchungen um schnell verlaufende, bei der anderen um langsam verlaufende Vergiftungen handelte.

**Der Kreislauf.** Bei der Besprechung der Wirkung des Kohlenoxyds auf den Kreislauf betrachten wir erst die Wirkung auf das isolierte Herz.

Beim Froschherzen scheint die Wirkung nur gering zu sein. Nach Castell<sup>1)</sup> schlägt das Froschherz lange in CO. Klebs<sup>2)</sup> beobachtete zwei herausgeschnittene Froschherzen, das eine in atmosphärischer Luft, das andere in 50% CO; er konnte keine deutlichen Verschiedenheiten wahrnehmen. Paasch<sup>3)</sup> fand bei abwechselnder Durchleitung von verdünntem Blut und verdünntem mit CO gesättigtem Blut fast gar keine Verschiedenheiten; auch nicht, wenn er das Herz mit einer CO-Atmosphäre umgab, konnte er eine schädliche Wirkung feststellen. Auch McGuire<sup>4)</sup> fand, daß CO das isolierte Froschherz nicht schädigte. Spalitta und Finazzi<sup>5)</sup> beobachteten eine Steigerung der Zahl der Kontraktionen, wenn das Herz mit CO umgeben wurde. Mosso<sup>6)</sup>, der diese Versuche wiederholte, fand, daß das herausgeschnittene Froschherz in einer CO-Atmosphäre bei einer Temperatur von 28° recht schnell zu schlagen aufhörte. Bei 20° fand er keine Wirkung des Kohlenoxyds.

Untersuchungen über die Wirkung des CO auf das nach Langendorff isolierte Katzenherz wurden von Günther Strecker<sup>7)</sup> ausgeführt. Er fand, daß kohlenoxydreiches, aber nicht damit gesättigtes Blut das durch Spülung mit Kochsalzlösung erschöpfte Herz zu kräftigem Schlagen anzuregen vermag. Die Energie des Herzens nimmt aber schneller ab als bei arterieller Speisung. Ist das Blut mit Kohlenoxyd gesättigt, hört das Herz nach einiger Zeit zu schlagen auf, kann aber mittels sauerstoffhaltigen Blutes wieder zum Schlagen gebracht werden. Strecker meint deshalb, daß das Kohlenoxyd an sich das Herz nicht schädigt, sondern daß es nur durch den Sauerstoffmangel zum Stillstand gebracht wird.

Bei der Betrachtung der Wirkung des Kohlenoxyds auf den Kreislauf bei Warmblütern, sehen wir uns erst den Einfluß auf die Pulsfrequenz an. Wie bei verschiedenen anderen Wirkungen des CO werden wir auch hier recht verschiedene Bilder erhalten bei einer schnell verlaufenden Vergiftung durch große Mengen von CO und bei einer langsamen Vergiftung bei niedrigem Kohlenoxydprozentatz, wo die Vergiftung einen Verlauf von einer oder mehreren Stunden hat. Bei letzterer Form der Vergiftung wird die Pulsfrequenz allmählich zunehmen, schneller oder langsamer, je nach der Kohlenoxydmenge der Inspirationsluft. Haldane<sup>8)</sup> stellte dies bei Menschen, Bock<sup>9)</sup> bei Hunden fest. Mosso<sup>10)</sup> beobachtete bei seinen Versuchen an Hunden und Gänsen bei kleineren Dosen nie eine Abnahme der Frequenz. Er fand, daß nach Atropin oder Vagusdurchschneidung die Einatmung von Kohlenoxyd die Frequenz

<sup>1)</sup> Castell, Archiv f. Anat. u. Physiol. 1854, 246.

<sup>2)</sup> E. Klebs, Virchows Archiv 32, 472 (1865).

<sup>3)</sup> Karl Paasch, Einwirkung des Kohlenoxyds auf Kaltblüter. Diss Würzburg 1901.

<sup>4)</sup> Hugo Kronecker, Archiv f. Anat. u. Physiol. Abt. 1878, 321.

<sup>5)</sup> F. Spalitta u. L. Finazzi, La Sicilia medica 1891, III, 2; zit. nach Mosso, Arch. ital. de Biol. 35, 78 (1890).

<sup>6)</sup> A. Mosso, Arch. ital. de Biol. 35, 78 (1901).

<sup>7)</sup> Günther Strecker, Archiv f. d. ges. Physiol. 80, 167 (1900).

<sup>8)</sup> J. Haldane, Journ. of Physiol. 18, 435 (1895).

<sup>9)</sup> J. Bock, Die Kohlenoxydintoxikation. Kopenhagen 1895.

<sup>10)</sup> A. Mosso, Arch. ital. de Biol. 35, 45 (1901).



nicht verändert. Nach Vagusreizung schlug das Herz langsamer oder stand still; die hierzu notwendige Reizstärke war nicht größer als vor der Kohlenoxydatmung. Nach zentraler Vagusreizung mittels Digitalisinus wurde durch Einatmen von CO-haltiger Luft konstant eine beschleunigte Pulsfrequenz hervorgerufen. Mosso schließt aus seinen Versuchen, daß die Beschleunigung der Pulsfrequenz bei kleinen Kohlenoxyddosen auf einer allmählich zunehmenden Lähmung des Vaguszentrums beruht.

Durch plötzliche Zufuhr großer Mengen CO, z. B. durch Einblasen von CO in die Lunge, erhält man, wie von Benedicenti und Treves<sup>1)</sup> und von Mosso<sup>2)</sup> dargetan, sehr langsamen Puls, Druckfall und eventuell Herzstillstand, also ganz dieselbe Wirkung wie bei einer Vagusreizung. Ganz dieselbe Wirkung wird das Kohlenoxyd nach Vagusdurchschneidung hervorrufen. Nach Wasserstoffinhalation erhielt Mosso eine ganz ähnliche Wirkung wie nach CO, nur trat sie etwas langsamer auf. Benedicenti und Treves fanden nach Wasserstoffatmung, nach starker Verminderung des atmosphärischen Drucks (bis 150 mm) und nach Einatmung von 2% CO ganz dieselben Schwankungen der Pulsfrequenz.

Bei kleinen CO-Mengen wird also die Pulsfrequenz immer mehr zunehmen, je nachdem das Blut mehr CO aufnimmt, und diese Wirkung scheint auf einer zentralen Vaguslähmung zu beruhen. Bei sehr großen Dosen werden — sicherlich wegen des plötzlichen Sauerstoffmangels, dem das Herz ausgesetzt wird — Wirkungen entstehen, die den durch Vagusreizungen hervorgerufenen ähnlich sein werden, deren Angriffspunkt aber im Herzen selbst zu suchen ist, da sie auch bei Vagusdurchschneidung auftreten. Bei mittleren CO-Dosen wird man eine gemischte Wirkung mit bedeutenden Schwankungen finden können, wie sie Traube<sup>3)</sup> bei Einblasen ziemlich starker Kohlenoxydmischungen an curarierten Hunden gesehen hat.

Auch beim Blutdruck werden wir einen bedeutenden Unterschied zwischen den Wirkungen großer und kleiner CO-Gaben finden. Bei reinem CO oder bei hohem CO-Prozentsatz der Einatemungsluft erhält man die von Pokrowsky<sup>4)</sup> beschriebene starke Veränderung des Blutdrucks und der Pulsfrequenz, die denen nach einer Vagusreizung ähnlich sind. Einatmungen von Wasserstoff und von Kohlenoxyd hatten ganz identische Wirkungen. Mosso<sup>5)</sup> hat ganz ähnliches beobachtet. Bei kleinen Kohlenoxyd mengen ist das Bild ein ganz anderes. Bei einem Hund, der 0,28% CO atmete, fand Bock<sup>6)</sup> allmählich von 100—110 mm auf 55 mm im Laufe von 1<sup>h</sup> 6' fallenden Blutdruck. Benedicenti und Treves<sup>7)</sup> kamen zu einem ganz ähnlichen Resultat: bei 0,3% CO fiel die Blutdruckkurve ganz langsam und hatte denselben Verlauf wie die Blutdruckkurve bei langsam eintretendem Sauerstoffmangel. Bei einem etwas höheren CO-Prozentsatz der Einatemungsluft erhält man starke Schwankungen des Blutdrucks, die augenscheinlich auf einer gemischten Wirkung beruhen, wo der vom CO bedingte Sauerstoffmangel sowohl auf das zentrale Nervensystem wie auf die nervösen Elemente des Herzens selbst und auf den Herzmuskel wirken wird. In der Weise sind die Schwan-

<sup>1)</sup> A. Benedicenti u. Z. Treves, Arch. ital. de Biol. **34**, 372 (1900).

<sup>2)</sup> A. Mosso, Arch. ital. de Biol. **35**, 35 (1901).

<sup>3)</sup> L. Traube, Beiträge z. Pathol. und Physiologie **1**, 416 (1871).

<sup>4)</sup> W. Pokrowsky, Archiv f. Anat. u. Physiol. **1866**, 59.

<sup>5)</sup> A. Mosso, Arch. ital. de Biol. **35**, 35 (1901).

<sup>6)</sup> J. Bock, Die Kohlenoxydintoxikation. 1895.

<sup>7)</sup> A. Benedicenti u. Z. Treves, Arch. ital. de Biol. **34**, 372 (1900).

kungen des Blutdrucks und der Frequenz, die Traube<sup>1)</sup> nach Einblasen von kohlenoxydhaltiger Luft bei curarisierten Hunden fand, zu erklären. Abb. 10 stellt die Blutdruckkurve nach Benedicenti und Treves bei verschiedenem Kohlenoxydprocentsatz der Inspirationsluft und bei langsamer Verminderung der Sauerstoffmenge der Einatmungsluft dar. Die Blutdruckkurven, die Benedicenti und Treves bei starker Verminderung des Druckes bis auf 150 mm, bei 2% CO in der Atmungsluft und bei Wasserstoffeinatmung erhielten, zeigten alle ganz dieselben Phasen.

Während also nicht zu bezweifeln ist, daß der Kreislauf bei CO-Vergiftung stark geschädigt wird, sind über die Ursache dieser Wirkungen des Kohlenoxyds verschiedene Auffassungen geltend gemacht worden. So nahm Klebs<sup>2)</sup> an, daß das CO in erster Reihe eine Atonie der Gefäßmuskulatur bewirke, welche Zirkulationsstörungen, wie Verlangsamung der Zirkulation, Anhäufung von Blut in den peripheren Teilen des Gefäßsystems und Insuffizienz der Herz-tätigkeit hervorrufe. Klebs stützt seine Annahme teils auf Sektionsbefunde,

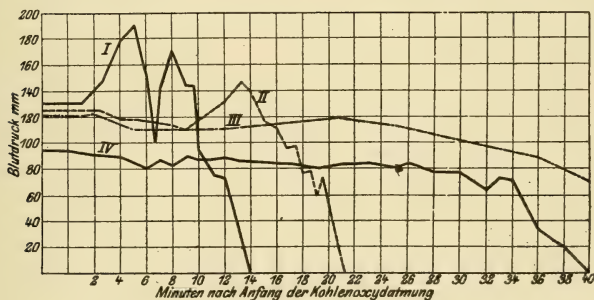


Abb. 10. (Nach Benedicenti und Treves.)

I Kohlenoxyd 6%. II Kohlenoxyd 0,7%.  
III Langsame Entziehung des Sauerstoffes. IV Kohlenoxyd 0,3%.

teils auf direkte Beobachtungen der Gefäße der Flughaut von Fledermäusen. Bei CO-Vergiftung erweiterten sich diese, namentlich die Arterien, stark, zogen sich aber nach Eingabe von Ergotin zusammen. Auch an kohlenoxyd-vergifteten Hunden sah Klebs nach Injektion von Ergotin eine Steigerung des Blutdrucks.

Klebs Auffassung wurde von Pokrowsky<sup>3)</sup> bestritten, der im Gegenteil fand, daß die Gefäße der Flughaut sich bei CO-Vergiftung kontrahierten. An Kaninchen zeigte er, daß die kleinen Arterien bei starker CO-Vergiftung zusammenfielen und nach Durchschneidung entweder gar nicht oder nur tropfenweise bluteten. Wenn bei der Vergiftung der Blutdruck niedrig geworden war, rief die Aortakompression keine Steigerung des Blutdrucks hervor, wohl aber nach Reizung des Rückenmarks. Pokrowsky betrachtet also den Blutdruckfall als eine Folge einer starken Herabsetzung der Herzleistung, aber meint, daß diese auf nervösem Wege zustande kommt, indem bei Erstickung durch

<sup>1)</sup> L. Traube, Beiträge z. Pathol. u. Physiol. 1, 416 (1871).

<sup>2)</sup> E. Klebs, Virchows Archiv 32, 450 (1865).

<sup>3)</sup> W. Pokrowsky, Archiv f. Anat. u. Physiol. 1866, 59.

H<sub>2</sub>, CO und CO<sub>2</sub> zuerst die überwiegende Vagusreizung, dann die Erschöpfung des motorischen Herznervensystems im verlängerten Mark und schließlich der Herzganglien als die Ursache der Druckabnahme betrachtet werden müssen. Die Vagusreizung erklärt er durch die Annahme einer Kohlensäureanhäufung im Blute. In der Beziehung hat Pokrowsky unzweifelhaft unrecht; bei der CO-Vergiftung ist, wie früherargetan, im Gegenteil der CO<sub>2</sub>-Gehalt des Blutes stark herabgesetzt, und der Umstand, daß Pokrowsky mit reinem CO oder mit einem sehr hohen Prozentsatz CO in der Einatmungsluft arbeitete, bewirkt, daß er die Lähmung des Herzmuskels wegen Sauerstoffmangels ganz übersieht. Daß diese in Verbindung mit einer Lähmung des vasomotorischen Zentrums, besonders bei der langsam verlaufenden Vergiftung die wesentlichen Momente zum Hervorrufen des Druckfalls bilden, ist kaum zu bezweifeln.

Über die Geschwindigkeit des Blutstroms in den verschiedenen Gefäßgebieten liegen nur vereinzelte Untersuchungen vor. Acker mann<sup>1)</sup> beobachtete bei CO-Vergiftung an Kaninchen schon lange vor dem Tode eine starke Anfüllung der an der Gehirnoberfläche sichtbaren Gefäße. Bock<sup>2)</sup> maß mittels einer Ludwigschen Stromuhr die Geschwindigkeit des Blutes in der Arteria cruralis eines Hundes, der 0,28% CO atmete. Zum einmaligen Füllen der Stromuhr (14 cm) wurden vor der Vergiftung 22'', nachdem das CO-Atmen 13', 20' und 30' gedauert hatte, bzw. 29'', 45'' und 1' 40'' verbraucht. Der Hund starb erst 1<sup>h</sup> 8' nach Anfang der CO-Einatmung; lange Zeit vor dem Tode war also der Blutstrom in den Unterextremitäten, d. h. in den Muskeln, stark herabgesetzt. F. Pick<sup>3)</sup> maß bei CO-Vergiftung die aus verschiedenen Venen ausströmende Blutmenge. Er fand eine bedeutende Vermehrung der aus der Vena jugularis ausströmenden Blutmenge, während der Blutstrom der Vena femoralis und der Vena mesaraica bedeutend verlangsamt war. Betreffend die Zirkulation in den Extremitäten stimmen also seine Untersuchungen mit denen von Bock überein.

Was schließlich die Frage von der Geschwindigkeit des Kreislaufes d. h. von dem Minutenvolum des Herzens bei CO-Vergiftungen betrifft, so liegen keine experimentellen Untersuchungen vor, die eine sichere Beantwortung der Frage ermöglichen. Als sicher darf es aber betrachtet werden, daß das Minutenvolum des Herzens bei Kohlenoxydvergiftung nicht im gewöhnlichen Umfang durch Muskelarbeit gesteigert werden kann. Hierfür sprechen die Selbstversuche von Haldane<sup>4)</sup>, bei welchen gefunden wurde, daß wenn beim Menschen 33—50% des Blutes mit CO gesättigt sind, jede Bewegung verschiedene Vergiftungssymptome hervorrufen oder bewirken wird, daß diese viel schwerer werden; dies gilt z. B. von allen bei CO-Vergiftungen auftretenden Erscheinungen von seiten des Sensoriums. Haldane macht darauf aufmerksam, daß es, während unter normalen Umständen Bewegungen vermehrte Blutzuströmung zum Gehirn hervorrufen, möglich ist, daß das Herz, wenn die Sauerstoffmenge im Blut vermindert ist, nicht imstande ist, seine Tätigkeit genügend zu steigern, um den Blutdruckfall kompensieren zu können, der durch vermehrte Blutdurchströmung durch die Muskeln bei Bewegung hervorgerufen wird, und daß also die betreffenden zerebralen Störungen auf Herzschwäche beruhen sollten. Nachdem später gefunden ist, daß bei der

<sup>1)</sup> Acker mann, Virchows Archiv 15, 429 (1858).

<sup>2)</sup> J. Bock, Die Kohlenoxydintoxikation. 1895, S. 74.

<sup>3)</sup> F. Pick, Archiv f. experim. Pathol. u. Pharmakol. 42, 437 (1899).

<sup>4)</sup> J. Haldane, Journ. of Physiol. 18, 444 (1895).



CO-Vergiftung die Blutdurchströmung durch die Muskeln vermindert, die durch das Gehirn dagegen vermehrt ist, gewinnt diese Ansicht sehr an Wahrscheinlichkeit. Die Ursachen der verminderten Leistungsfähigkeit des Herzens, besonders in betreff des Vermögens, das Minutenvolum bei Muskelarbeit zu steigern, ist in einer asphyktischen Herzlähmung zu suchen. Macht sich eine solche Schwächung des Herzens geltend, wenn etwa 50% des Blutes mit CO gesättigt sind, wird sie ohne Zweifel weit mehr hervortreten bei schweren Vergiftungen, wo 70—75% des Blutes mit CO gesättigt sind. Damit stimmt auch die oft beobachtete Erscheinung überein, daß kohlenoxydvergiftete Personen, die es versuchen, an ein Fenster oder eine Tür zu gelangen, sofort, wenn sie sich zu bewegen versuchen, bewußtlos umfallen — auch in diesen Fällen ist anzunehmen, daß das Herz versagt, sobald durch Bewegungen weitere Ansprüche an ihre Leistungsfähigkeit gestellt werden.

Wir haben also gesehen, daß das Herz bei Zufuhr großer Mengen von CO schnell zum Stillstand gebracht werden wird, und zwar unter Erscheinungen, die denen nach Vagusreizung ähnlich sind. Diese Wirkung steht sicherlich in Verbindung mit der vorhandenen Anoxyhämie. Bei langwierigen CO-Vergiftungen wird der Blutdruck mehr und mehr herabfallen, was mit einer Herabsetzung der Leistungsfähigkeit des Herzens sowie mit einer allmählich eintretenden Lähmung des vasomotorischen Zentrums in Verbindung zu setzen ist. Auch diese Wirkungen müssen durch eine verminderte Sauerstoffzufuhr bedingt sein. Daß das nach Langendorff isolierte Herz von CO nicht stark geschädigt wird, ist leicht verständlich, indem das Herz unter diesen Umständen keine Arbeit ausführt.

**Die Atmungsorgane.** Über die Wirkung des Kohlenoxyds auf die Atmung liegen die verschiedenartigsten Mitteilungen vor. Diese unter gemeinsame Gesichtspunkte sammeln, ist ganz unmöglich, u. a. weil es bei den allermeisten Untersuchungen an genauen Nachrichten darüber fehlt, mit welchem Kohlenoxydprocentsatz der Einatemungsluft die Versuche ausgeführt wurden. Sicher ist es, daß die Wirkung sehr verschieden sein wird bei schnell verlaufenden und bei langsamen CO-Vergiftungen. Bei der schnell verlaufenden Vergiftung hat man immer eine Periode stark ausgesprochener Dyspnöe. So gibt Pokrowsky<sup>1)</sup> an, daß die Dyspnöe das erste Symptom bei CO (resp. bei H-, N- und CO<sub>2</sub>)-Atmung bildet. Dagegen sind die Angaben über die Atmung bei der langsam verlaufenden CO-Vergiftung sehr verschieden, was darauf deutet, daß sich verschiedene Momente geltend machen können. So wird es von Bedeutung sein, ob eine Luft mit ganz geringem CO-Gehalt, z. B. 0,05—0,2%, oder mit größerem CO-Gehalt, 0,4—1%, eingeatmet wird. Die Atmung bei CO-Vergiftungen scheint sich bei verschiedenen Tierarten nicht in derselben Weise zu verhalten. Schließlich spielt es eine große Rolle, ob man mit großen oder kleinen Tieren Versuche anstellt, indem letztere, z. B. Kaninchen oder Meer-schweinchen, bei einer langsamen Vergiftung, die in keinem bis gegen Körpertemperatur erwärmten Raume von statten geht, stets eine größere oder geringere Temperaturabnahme aufweisen werden, was natürlicherweise die Atmung beeinflussen wird. Klebs<sup>2)</sup> gibt von Hunden und Kaninchen an, daß bei sehr geringem Zusatz von CO der Rhythmus und die Art und Weise der Atmung ganz unverändert bleiben, bei großen CO-Mengen aber die Atmung beschleunigt wird. Geppert<sup>3)</sup> hat eine Reihe von Untersuchungen über die Wirkung des

<sup>1)</sup> W. Pokrowsky, Archiv f. Anat. u. Physiol. 1866, 60.

<sup>2)</sup> E. Klebs, Virchows Archiv 32, 476 (1865).

<sup>3)</sup> J. Geppert, Deutsche med. Wochenschr. 1892, 418.

Kohlenoxyds auf die Respiration ausgeführt, die in der Erörterung dieser Frage sowie der Natur der Kohlenoxydwirkung auf das Zentralnervensystem eine bedeutende Rolle gespielt haben. Leider sind Gepperts Untersuchungen sehr schwer zu beurteilen, da sie meines Wissens nur als Resümee in einer vorläufigen Mitteilung veröffentlicht sind. Geppert ließ in einigen Versuchen Kaninchen eine immer sauerstoffärmer werdende Luft einatmen; bei anderen Versuchen atmeten die Tiere Luft, die eine geringere Menge von CO enthielt, ein. Im ersten Falle trat Dyspnöe ein, im zweiten Falle nicht. Geppert meint, daß diese Divergenz auf einer spezifischen Wirkung des Kohlenoxyds auf die Nervenzentren beruhen muß. Die Allgemeingültigkeit der Ergebnisse Gepperts ist jedoch nicht durch spätere Versuche bestätigt worden. So fand Haldane<sup>1)</sup>, als er bei seinen Selbstversuchen 0,1—0,4% CO einatmete, eine verhältnismäßig leichte Dyspnöe ähnlicher Art, wie bei Einatmung sauerstoffarmer Luft. Bock fand bei Hunden, die 0,23—0,26% CO einatmeten, in den späteren Stadien der Vergiftung eine ausgesprochene Vermehrung des Luftwechsels (s. die Versuche S. 64). Benedicenti<sup>2)</sup> beobachtete bei Versuchen an Menschen bei kleinen Kohlenoxydgaben eine Zunahme nicht nur der Frequenz, sondern auch der Tiefe der Atmung. Benedicenti und Treves<sup>3)</sup> geben an, daß Mangel an dyspnöischen Erscheinungen bei CO-Vergiftung zwar häufig vorkommt, aber daß dieser Mangel nicht konstant und keine der CO-Vergiftung charakteristische Erscheinung ist. Mosso<sup>4)</sup> fand bei Affen bei Sauerstoffmangel, sei es, daß dieser durch verminderten Druck, Zusatz von Wasserstoff oder mittels Kohlenoxyd hervorgerufen wurde, ganz entsprechende Veränderungen der Atmung: Abnahme der Frequenz und Tiefe. Er sah bei diesen Versuchen, bei denen die Anoxyhämie langsam hervorgerufen wurde, keine Dyspnöe; die betreffenden Teile des Zentralnervensystems wurden nach und nach gelähmt, ohne daß eine Exzitation sich geltend gemacht hatte. Einige Untersucher haben also bei kleinen Kohlenoxydgaben Dyspnöe angetroffen, andere keine Dyspnöe, weder bei Kohlenoxyd noch bei Sauerstoffmangel. Gepperts Resultate müssen somit annehmbar mit den speziellen Bedingungen in Verbindung stehen, unter denen seine Versuche angestellt wurden; eine allgemeine Gültigkeit kann man seinen Ergebnissen nicht beilegen, wie man auch nicht darauf fußend behaupten kann, daß das CO eine spezifische Wirkung auf das Zentralnervensystem ausübt.

Bei schneller CO-Vergiftung wird man also Dyspnöe beobachten, die sicherlich durch eine durch plötzlichen Sauerstoffmangel hervorgerufene Reizung des Atemzentrums bedingt ist. Bei langsamer CO-Vergiftung braucht sich eine solche Dyspnöe nicht geltend zu machen; es ist aber unmöglich, einen allgemeingültigen Typus der Atmungsveränderungen aufzustellen. Bei weit vorgeschrittener CO-Vergiftung wird das Atemzentrum wegen Sauerstoffmangels allmählich gelähmt werden.

**Die Drüsen.** Viele Untersucher haben die Beobachtung gemacht, daß die Speichelsekretion bei CO-Vergiftung stark zunimmt. Senff<sup>5)</sup> hat zu wiederholten Malen den Speichel auf Zucker untersucht, aber stets mit negativem

<sup>1)</sup> J. Haldane, Journ. of Physiol. **18**, 442 (1895).

<sup>2)</sup> A. Benedicenti, Nota preliminare al Congresso di Como 1899; zit. nach A. Benedicenti u. Z. Treves, Arch. ital. de Biol. **34**, 385 (1900).

<sup>3)</sup> A. Benedicenti u. Z. Treves, Arch. ital. de Biol. **34**, 385 (1900).

<sup>4)</sup> A. Mosso, Arch. ital. de Biol. **35**, 54 (1901).

<sup>5)</sup> L. Senff, Über den Diabetes nach der Kohlenoxydatmung. Diss. Dorpat 1869, S. 20.

Erfolg. Starkenstein<sup>1)</sup> ist geneigt, die von ihm bei CO-Vergiftung angetroffene profuse Speichelsekretion mit einer starken Sympaticusreizung in Verbindung zu setzen.

Die Niere wird sicherlich bei CO-Vergiftung stark beeinflusst. So wird das Vermögen der Niere, durch Synthese aus Benzoësäure und Glykokoll Hippursäure zu bilden, stark herabgesetzt, was Hoffmann<sup>2)</sup> durch Durchleitung von kohlenoxydgesättigtem Blut durch die herausgeschnittene Niere dargetan hat. Araki<sup>3)</sup> fand in Übereinstimmung hiermit, daß nach Einführung von Natriumbenzoat in den Magen bei CO-Vergiftung weniger Hippursäure im Harn ausgeschieden wird als unter normalen Verhältnissen.

Die Harnmenge ist bei CO-Vergiftungen meistens vermehrt. Dies scheint im allgemeinen mit einer vorhandenen Glykosurie zusammenhängen; so sagt Eckhard<sup>4)</sup>, daß er bei CO-Vergiftungen nie Hydrurie ohne Glykosurie beobachtet hat. Die Glykosurie ist eins der regelmäßigsten Symptome der CO-Vergiftung. Die Zuckerausscheidung kann recht bedeutend sein; so fand Araki<sup>5)</sup> bei Kaninchen 3,65% und 3,94% und Senff<sup>6)</sup> bei Hunden bis 4,24% Zucker. Auch Hühner scheiden nach Araki und Starkenstein<sup>7)</sup> bei CO-Vergiftung reichlich Zucker aus. Die Zuckerausscheidung dauert nach Senff 2—3 Stunden nach Aufhören der CO-Inhalation. Bei Hungertieren tritt keine Glykosurie auf. Während, wie erwähnt, fast alle Untersucher mit großer Regelmäßigkeit bei CO-Vergiftung Zucker im Harn gefunden haben, gibt Grafolo<sup>8)</sup> an, daß er bei einer größeren Versuchsreihe mit fleischgefütterten Hunden nie Zucker und nur selten eine Spur von Albumen im Harn gefunden hat. Auch Fraenkel<sup>9)</sup> fand bei 3 Versuchen an Hunden, die mit Fleisch und Speck gefüttert wurden, keinen Zucker im Harn. — Die Glykosurie und die damit in Verbindung stehende Glykämie werden beim Stoffwechsel näher besprochen werden.

Araki<sup>10)</sup> fand bei CO-Vergiftung bei Hunden, Kaninchen und Hühnern reichliche Mengen Milchsäure im Harn. Im Gegensatz zum Zucker findet sich auch bei Hungertieren Milchsäure im Harn.

Ferner tritt nach Senff und Araki konstant wenigstens bei schwereren Vergiftungen Albumen im Harn auf, und zwar auch bei Hungertieren. Nach Aufhören der CO-Einatmung verschwindet das Albumen schnell.

Araki<sup>11)</sup> hat gezeigt, daß bei Kaninchen der unter normalen Verhältnissen alkalisch reagierende Harn nach CO-Vergiftungen eine saure Reaktion annimmt. Dagegen wurde nach Senff<sup>12)</sup> bei Hunden mit stark saurem Harn die Reaktion nach CO-Vergiftung schwächer sauer oder neutral.

Die verschiedenen Veränderungen des Harns sind sicherlich nicht als spezifische Kohlenoxydwirkungen aufzufassen, da ähnliche Veränderungen durch Sauerstoffmangel hervorgerufen werden (Araki).

<sup>1)</sup> Emil Starkenstein, Zeitschr. f. experim. Pathol. u. Ther. **10**, 82 (1911).

<sup>2)</sup> A. Hoffmann, Archiv f. experim. Pathol. u. Pharmakol. **7**, 239 (1877).

<sup>3)</sup> F. Araki, Zeitschr. f. physiol. Chemie **19**, 452 (1894).

<sup>4)</sup> C. Eckhard, Beiträge z. Anat. u. Physiol. **6**, 1 (1872).

<sup>5)</sup> F. Araki, Zeitschr. f. physiol. Chemie **19**, 438 (1894).

<sup>6)</sup> L. Senff, Über den Diabetes nach der Kohlenoxydatmung. Diss. Dorpat 1869.

<sup>7)</sup> Emil Starkenstein, Zeitschr. f. experim. Pathol. u. Ther. **10**, 91 (1912).

<sup>8)</sup> Alfr. Grafolo, Moleschotts Untersuchungen **15**, 1 (1893).

<sup>9)</sup> A. Fraenkel, Virchows Archiv **67**, 306 (1876).

<sup>10)</sup> F. Araki, Zeitschr. f. physiol. Chemie **15**, 335 (1891).

<sup>11)</sup> F. Araki, Zeitschr. f. physiol. Chemie **19**, 445 (1894).

<sup>12)</sup> L. Senff, Über den Diabetes nach der Kohlenoxydvergiftung. Diss. Dorpat 1869, S. 24.



**Muskeln, sensible und motorische Nervenendigungen.** Die Wirkungen des Kohlenoxyds auf die Muskeln, die sensiblen und motorischen Nervenendigungen sind nicht hervortretend. Bernard<sup>1)</sup> fand, daß Froschmuskeln, die eine Stunde in einer mit CO gemischten Luft angebracht gewesen waren, normal auf Reizung reagierten. Bei Injektion von CO in die Arteria der einen Unterextremität eines Kaninchens fand er<sup>2)</sup> sowohl die Muskeln als den Nerv nicht weniger reizbar als an der anderen Seite. Zu ganz ähnlichen Resultaten kam Pokrowsky<sup>3)</sup>. Er fand, daß ein Froschmuskel mit dazu gehörendem Nerv, der mehrere Stunden in einer CO-Atmosphäre angebracht gewesen war, ganz wie ein Kontrollpräparat in atmosphärischer Luft reagierte. Auch die sensiblen Nervenendigungen wurden nicht beeinflusst. Wenn die eine Extremität eines Frosches stundenweise in CO angebracht gewesen war, war die Reizbarkeit gegenüber Säure und anderen Reizen ganz dieselbe an beiden Seiten, und bei Säugetieren blieb die Reizbarkeit der Haut ganz unverändert, auch wenn an der betreffenden Stelle eine subcutane Kohlenoxydinjektion stattgefunden hatte. Kunkel<sup>4)</sup> fand nach Durchleitung von kohlenoxydhaltigem Blut durch die eine Unterextremität eines Frosches keinen Unterschied der Reizbarkeit der beiderseitigen Nerven und Muskeln. Piotowski<sup>5)</sup> hat angegeben, daß in Kohlenoxyd die Reizbarkeit der motorischen Nerven herabgesetzt wird, die Leitungsfähigkeit aber nicht beeinflusst wurde. Wehmeier<sup>6)</sup> fand an den hämoglobinfreien Muskeln von *Astacus fluvialis* in einer CO-Atmosphäre zu Anfang eine leichte Steigerung der Muskelreizbarkeit und eine nicht geringe Steigerung der Kontraktionshöhe; ganz ähnliche Erscheinungen fand er bei Krebsmuskeln in einer Wasserstoffatmosphäre. Paul Bert<sup>7)</sup> hat von Froschmuskeln angegeben, daß sie bei hohem Kohlenoxyddruck (5 Atmosphären, wovon 4 CO) im Laufe von 24 Stunden ihre Reizbarkeit verloren, und daraus geschlossen, das Kohlenoxyd sei ein spezifisches Muskelgift. Wehmeier konnte dies an Krebsmuskeln nicht bestätigen; ein längerer Aufenthalt in Kohlenoxyd bei einem Druck von 5 Atmosphären vernichtete ihre Reizbarkeit nicht. Audenino<sup>8)</sup> fand, daß Froschmuskeln ihre Reizbarkeit in CO etwas schneller verlieren als in einem indifferenten Gase, und daß auch Elastizitätsveränderung der Muskeln sich schneller im Kohlenoxyd als in einem indifferenten Gase entwickeln. Nach 2—3stündigem Aufenthalt in CO fand er die Muskelreizbarkeit gesteigert bei derselben oder gesteigerter Kontraktionshöhe. Daß Kohlenoxyd schneller auf den Muskel wirkt als ein indifferentes Gas, beruht nach Audenino darauf, daß das Muskelhämoglobin sich mit dem Kohlenoxyd verbindet, und er findet es deshalb nicht notwendig, eine spezifische Wirkung des CO auf die Muskeln anzunehmen. Mosso<sup>9)</sup> fand bei Durchleitung von kohlenoxydhaltigem Blut durch die Unterextremitäten eines warmblütigen Tieres eine geringe Verminderung der Muskelreizbarkeit.

Nach den vorliegenden Untersuchungen ist es nicht wahrscheinlich, daß das Kohlenoxyd eine spezifische Wirkung auf die Muskeln noch auf die sensiblen oder motorischen Nervenendigungen hat.

<sup>1)</sup> Cl. Bernard, *Substances toxiques et médicamenteuses*. 1857, p. 199.

<sup>2)</sup> Cl. Bernard, *Liquides de l'organisme*. I. 1859, p. 402.

<sup>3)</sup> W. Pokrowsky, *Virchows Archiv* **30**, 525 (1864).

<sup>4)</sup> Kunkel, *Festschrift für Aug. Fick*. 1899. *Zit. nach Zentralbl. f. Physiol.* **13**, 565. 1899.

<sup>5)</sup> G. Piotowski, *Archiv f. Anat. u. Physiol.* **1893**, 226.

<sup>6)</sup> E. Wehmeier, *Arch. ital. de Biol.* **34**, 408 (1900).

<sup>7)</sup> Paul Bert, *Gaz. méd. de Paris* **1878**, 498.

<sup>8)</sup> A. E. Audenino, *Arch. ital. de Biol.* **34**, 409 (1900).

<sup>9)</sup> A. Mosso, *Arch. ital. de Biol.* **35**, 83 (1901).

Klebs<sup>1)</sup> und Friedberg<sup>2)</sup> haben nach CO-Vergiftung in den quergestreiften Muskeln degenerative Prozesse beobachtet, die ein ähnliches Bild wie die beim Typhus auftretenden darbieten.

Das Auge. Pokrowsky<sup>3)</sup> beobachtete bei Kohlenoxydvergiftung Hervortreten der Augen, Achsendrehung von vorn nach hinten und Erweiterung der Pupille. Die Gefäße der Chorioidea und der Retina zeigten sich bedeutend verengt, was Pokrowsky mit einem gesteigerten intraokularen Druck in Verbindung setzt. Nach einseitiger Durchschneidung des Sympathicus fand er weniger ausgesprochenen Exophthalmus, geringere Pupillenerweiterung und keine Verengung der Gefäße am Boden des Auges der betreffenden Seite. Klebs<sup>4)</sup> fand Protrusion des Bulbus nur bei schnell verlaufender, nicht bei langsam verlaufender Vergiftung und gibt an, der Exophthalmus sei nur bei Kaninchen, nicht bei Hunden, stark ausgesprochen. Die Pupillenerweiterung ist keine maximale, und die Pupille wird durch Calabarextrakt verengt. In einer späteren Arbeit teilt Pokrowsky<sup>5)</sup> mit, daß er die von ihm bei der CO-Vergiftung beschriebenen Erscheinungen auch bei Erstickung mittels Wasserstoff oder Kohlensäure beobachtet hat.

Der Stoffwechsel. Bei der Kohlenoxydvergiftung können wir, da die Verbrennung in den Geweben des vorhandenen Sauerstoffmangels im Blute wegen annehmbar unter abnormen Verhältnissen von statten geht, schwerer Störungen des Stoffwechsels gewärtig sein. Daß solche stattfinden, leuchtet auch daraus ein, daß im Harn abnorme Bestandteile, wie Zucker und Milchsäure, auftreten.

Wir besprechen nun zunächst das über das Auftreten und die Bildung abnormer oder in abnormer Menge bei der Kohlenoxydvergiftung im Körper auftretender Stoffwechselprodukte bekannte und betrachten demnächst den Stickstoffwechsel und den respiratorischen Stoffwechsel bei derselben.

Von den Symptomen einer Anomalie des Stoffwechsels bei der Kohlenoxydvergiftung hat sich die Glykosurie am frühesten die Aufmerksamkeit gezogen. Es unterliegt keinem Zweifel, daß die Glykosurie eine sehr häufige, wenn auch nicht konstante Erscheinung bei Kohlenoxydvergiftungen von Menschen und Tieren ist; daß sie gelegentlich fehlt, kann auf verschiedenen Momenten, wie der Intensität der Vergiftung und dem Ernährungszustand des Individuums beruhen.

Über die Kohlenoxydglykosurie und die Ursachen ihres Entstehens liegt eine große Reihe von experimentellen Untersuchungen vor, bei denen die Frage von recht verschiedenen Gesichtspunkten aus betrachtet worden ist. Der von Bernard<sup>6)</sup> angeführte Fall, bei dem nach intravenöser Injektion von 10—12 cem CO nach Nysten<sup>7)</sup> an einem Hunde Zucker im Harn gefunden wurde, kann kaum als eigentliche Kohlenoxydglykosurie betrachtet werden. Richardson<sup>8)</sup> scheint der erste gewesen zu sein, der experimentell eine Glykosurie durch Kohlenoxydeinatmung hervorgerufen hat. Auch Friedberg<sup>9)</sup> hat mehrmals

<sup>1)</sup> E. Klebs, Virchows Archiv **32**, 465 (1865).

<sup>2)</sup> Hermann Friedberg, Die Vergiftung durch Kohlendunst. 1866, S. 63.

<sup>3)</sup> W. Pokrowsky, Virchows Archiv **30**, 545 (1864).

<sup>4)</sup> E. Klebs, Virchows Archiv **32**, 485 (1865).

<sup>5)</sup> W. Pokrowsky, Archiv f. Anat., Physiol. u. wissensch. Med. **1866**, 107.

<sup>6)</sup> Cl. Bernard, Substances toxiques et medicamenteuses. 1857, p. 161.

<sup>7)</sup> P. H. Nysten, Recherches de physiologie. 1811, p. 89.

<sup>8)</sup> Richardson, Medical Times and Gazette **1862**, 134; zit. nach A. Gräfole, Moleschotts Untersuchungen **15**, 1 (1893).

<sup>9)</sup> Hermann Friedberg, Die Vergiftung durch Kohlenoxyd. 1866, S. 73.

nach Einatmung von Kohlenoxyd den Harn zuckerhaltig gefunden, kann aber über die Konstanz dieser Erscheinung nichts angeben. Senff<sup>1)</sup> fand mit großer Regelmäßigkeit bei Hunden Glykosurie bei Kohlenoxydvergiftungen. Er wies ferner nach, daß gleichzeitig mit starker Zuckerausscheidung Hyperglykämie vorlag. Auf Grund seiner Beobachtungen über die Wirkung intravenöser Zuckereinjektionen bei Kohlenoxydvergiftung meint Senff, daß die Hyperglykämie nicht auf einem beschränkten Konsum, sondern auf einer gesteigerten Bildung von Zucker beruht. In Fällen, wo es ihm durch Unterbindung der Aa. coeliaca und mesenterica sup. gelang, die Leber blutleer zu machen, rief die Kohlenoxydinhalation keine Zuckerausscheidung hervor, und es war in diesen Fällen kein Glykogen noch Zucker in der Leber nachzuweisen. Senff fand ferner, daß Hungertiere bei Kohlenoxydvergiftung keinen Zucker ausscheiden.

Araki<sup>2)</sup> fand bei Hunden und Kaninchen in gutem Ernährungszustand reichliche Mengen von Zucker und Milchsäure im Harn bei Kohlenoxydvergiftung; bei Hungertieren fand er keinen Zucker, wohl aber Milchsäure im Harn. Bei Untersuchungen über die Wirkung von Sauerstoffmangel kam er zu ganz ähnlichen Resultaten. Während der Kohlenoxydvergiftung fand er Hyperglykämie nebst reichlichen Mengen von Milchsäure im Blut. Er fand bei Kohlenoxydvergiftung eine starke Verminderung der Glykogenmenge in der Leber und den Muskeln und eine Verminderung des Milchsäuregehalts der Muskeln. Daß bei CO-Vergiftung der Milchsäuregehalt der Muskeln stark abnimmt, war bereits früher von Heffter<sup>3)</sup> nachgewiesen worden. Auch Ottow<sup>4)</sup> hat eine Verminderung des Glykogengehalts der Leber bei Kohlenoxydvergiftung gefunden. Pick<sup>5)</sup> zerstörte die Lebensfunktion durch Injektion von schwacher Säure in den Ductus choleductus. Nach 5 Stunden war die Glykogenmenge der Leber bis auf ein Minimum geschwunden. So lange die Leber annehmbar noch Glykogen enthielt, rief die Kohlenoxydinhalation Glykosurie hervor, später dagegen nicht. Saito und Katsuyama<sup>6)</sup> fanden an Hühnern bei Kohlenoxydvergiftung eine bedeutende Zunahme des Gehaltes des Blutes an Milchsäure.

Eine andere Reihe von Forschern sucht die Quelle der Zuckerausscheidung bei Kohlenoxydvergiftung in den Albuminstoffen der Nahrung. Straub<sup>7)</sup> fand bei Hunden, die mit Fleisch gefüttert wurden, nach CO-Vergiftung reichliche Zuckerausscheidung, dagegen keinen Zucker, wenn die Tiere mit Brot gefüttert wurden, und in letzterem Falle auch keinen, wenn Traubenzucker oder Milhzucker gegeben wurde. Die Extraktivstoffe des Muskelfleisches waren nicht imstande, nach Kohlenoxydvergiftung Glykosurie zu bewirken, dagegen trat diese nach Fütterung mit Eialbumin oder mit Leim ein. Straub meint, die Bedingung des Auftretens einer Kohlenoxydglykosurie sei, daß das Tier Eiweiß zu zersetzen hat, und daß der Zucker sowohl aus verfüttertem als aus dem vom Körper abgegebenen Eiweiß hervorgehen kann.

<sup>1)</sup> Ludwig Senff, Über den Diabetes nach der Kohlenoxydatmung. Diss. Dorpat 1869.

<sup>2)</sup> T. Araki, Zeitschr. f. physiol. Chemie **15**, 235 (1891); **19**, 422 (1894).

<sup>3)</sup> Arthur Heffter, Archiv f. experim. Pathol. u. Pharmakol. **31**, 256 (1893).

<sup>4)</sup> Hans Ottow, Über den Glykogengehalt der Leber nach Kohlenoxydvergiftung. Diss. Würzburg 1893.

<sup>5)</sup> E. Pick, Archiv f. experim. Pathol. u. Pharmakol. **33**, 308 (1894).

<sup>6)</sup> S. Saito u. R. Katsuyama, Zeitschr. f. physiol. Chemie **32**, 226 (1901).

<sup>7)</sup> Walther Straub, Archiv f. experim. Pathol. u. Pharmakol. **38**, 139 (1896).



Rosenstein<sup>1)</sup> wendete, indem er die Frage weiter verfolgte, Hungertiere an, da er nicht, wie Straub, bei CO-Vergiftung bei Hunden auf Brotfutter zuckerfreien Harn fand. Er untersuchte die Wirkung der Produkte der Pankreasverdauung von Fibrin, die er in die mit Alkohol fällbaren und in die in Alkohol löslichen Produkte teilte. Nur bei Verfütterung von letzteren gelang es ihm, bei CO-Vergiftung Glykosurie hervorzurufen. Vá mossy<sup>2)</sup> teilte das alkoholische Extrakt des pankreasverdauten Fibrins mittels Phosphorwolframsäure in die Monamine und die Diamine. Nur bei Eingabe der Monamine gelang es ihm, bei Hungerhunden Kohlenoxydglykosurie hervorzurufen.

Schließlich hat man die Kohlenoxydglykosurie mit einer Wirkung auf das Nervensystem in Verbindung zu bringen versucht. Eckhard<sup>3)</sup> erhielt bei Hunden nach Durchschneidung beider Nn. splanchnici und aller von den Grenzsträngen nach den Nieren gehenden Nerven Hydrurie und Glykosurie nach CO-Vergiftung. Durchschneidung des Splanchnicus wirkte in hohem Grade günstig für die Erzeugung der Kohlenoxydhydrurie, die Eckhard immer mit Glykosurie verbunden fand. Im Gegensatz hierzu fand Starkenstein<sup>4)</sup> nach doppelseitiger Splanchnicusdurchschneidung weder Polyurie noch Glykosurie nach Kohlenoxyd. Wie frühere Untersucher fand er nach CO-Vergiftung Hyperglykämie; diese tritt aber nicht auf, wenn beide Nebennieren entfernt worden sind. Bei CO-Vergiftung findet er die Nebennieren stark geschädigt; wird einem Tiere die eine Nebenniere exstirpiert, wird nach CO-Vergiftung ein Extrakt der zurückgebliebenen Nebenniere eine weit geringere Blutdrucksteigerung hervorrufen als das Extrakt der vor der Vergiftung exstirpierten Nebenniere. Nach einseitiger Splanchnicusdurchschneidung wird die entsprechende Nebenniere nach Kohlenoxyd keine Veränderung darbieten. Bei Erstickung findet Starkenstein ganz identische Verhältnisse. Er schließt daraus, daß die Asphyxieglykosurie — hierunter die Kohlenoxydglykosurie — die Folge einer zentralen Sympathicusreizung sei. In dieser Verbindung ist zu bemerken, daß Eckhard<sup>5)</sup> gefunden hat, daß Chloralhydrat die Glykosurie nach Piqure, dagegen nicht die Glykosurie nach Kohlenoxyd verhindert.

Die Kohlenoxydglykosurie soll danach auf einer Adrenalinhyperglykämie beruhen und wird vom Vorhandensein von Glykogen in der Leber abhängig sein. Eine nähere Auseinandersetzung dieser Verhältnisse gehört nicht in diese Darstellung. Hier soll nur auf die vollkommene Übereinstimmung aufmerksam gemacht werden, die sich in fast allen Stücken zwischen der Asphyxie und der Kohlenoxydvergiftung ergeben hat. Es kann keinem Zweifel unterliegen, daß sowohl die bei der Kohlenoxydvergiftung auftretende Hyperglykämie und Glykosurie als die im Blut und Harn vorkommenden bedeutenden Mengen von Milchsäure nur durch die von der Vergiftung bewirkten verminderten Sauerstoffzufuhr zu den Geweben bedingt sind.

**Der Stickstoff-Stoffwechsel.** Der N-Stoffwechsel bei Kohlenoxydvergiftung ist mehrmals untersucht worden; die Ergebnisse sind aber nicht ganz übereinstimmend.

Jeumont<sup>6)</sup> fand bei Hunden in N-Gleichgewicht, die im Laufe von 2 Stunden mehrmals vergiftet wurden, was starke Zuckerausscheidung und

1) W. Rosenstein, Archiv f. experim. Pathol. u. Pharmakol. **40**, 363 (1898).

2) Z. v. Vá mossy, Archiv f. experim. Pathol. u. Pharmakol. **41**, 273 (1898).

3) C. Eckhard, Beiträge z. Anat. u. Physiol. v. C. Eckhard **6**, 1 (1872).

4) E. Starkenstein, Zeitschr. f. experim. Pathol. u. Ther. **10**, 78 (1911).

5) F. Eckhard, Archiv f. experim. Pathol. u. Pharmakol. **12**, 280 (1880).

6) Henri Jeumont, L'urée dans le diabète artificiel. Diss. Bern 1872.

vermehrte Diurese hervorrief, daß die Stickstoffmenge im Harn im Laufe der ersten 10 Stunden nach der Vergiftung stark über die Norm stieg.

Fraenkel<sup>1)</sup> fand bei Hunden nach Vergiftung mit 0,5—5% CO, das mit Pausen im Laufe von mehreren Stunden geatmet wurde, am Versuchstage und öfters auch am folgenden Tage eine Vermehrung der N-Ausscheidung. Er fand ganz ähnliche Verhältnisse auch bei Sauerstoffmangel. Auch Araki<sup>2)</sup> fand bei Versuchen an Kaninchen zunehmende Stickstoffmenge im Harn bei Kohlenoxydvergiftung. Die Vermehrung betrug 15—20%. Bei Arakis Versuchen atmeten die Tiere 5—6 Stunden kohlenoxydhaltige Luft ein. Die Vermehrung der N-Ausscheidung fand fast ausschließlich in diesem Zeitraum statt. Noel Paton und Eason<sup>3)</sup> fanden bei einem Versuch mit einem Hunde keine ausgesprochenen Verschiedenheiten in betreff der Stickstoffausscheidung bei Kohlendampfvergiftung.

Schließlich haben Wolff und Österberg<sup>4)</sup> Untersuchungen über diese Frage angestellt. Die Versuche wurden an Hunden angestellt und begannen mit einer Hungerperiode von 3 Tagen; darauf folgte eine kürzere oder längere CO-Vergiftung und wiederum eine Hungerperiode. Die Untersucher fanden weder ausgesprochene Wirkung auf den Stickstoffverlust noch auf die Ausscheidungen von Amidstickstoff und Ammoniakstickstoff; auch der Gesamtschwefel und der Sulfatschwefel zeigten keine Schwankungen, die mit Sicherheit dem CO zugeschrieben werden konnten. Dagegen nahm in den meisten Versuchen die Kreatinmenge während der Vergiftung bedeutend zu.

Aus den verschiedenen klinischen Beobachtungen bei Kohlenoxydvergiftungen lassen sich keine sicheren Schlüsse ziehen. Münzen und Palma<sup>5)</sup> sahen in einem Falle eine enorme Steigerung der Harnsäureausscheidung.

Wie man sieht, geben Jeumonts, Fraenkels und Arakis Untersuchungen das übereinstimmende Resultat, daß die N-Ausscheidung bei der Kohlenoxydvergiftung gesteigert wird. Das abweichende Resultat von Wolf und Österbergs Untersuchungen mag vielleicht darauf beruhen, daß diese Untersucher mit Hungertieren arbeiteten.

**Der respiratorische Stoffwechsel.** Die Untersuchungen über den respiratorischen Stoffwechsel bei der CO-Vergiftung sind nur gering an Anzahl. Pokrowsky<sup>6)</sup> untersuchte mittels einer etwas primitiven Methodik in einer längeren Versuchsreihe (an Kaninchen und einem Hund) die Kohlensäureausscheidung vor und nach der CO-Vergiftung. Er fand in fast allen Fällen in den ersten 20—40 Minuten nach der Vergiftung eine bedeutend gesteigerte Kohlensäureausscheidung, die darauf wieder die normale GröÙe annahm. Er erklärt dies Verhältnis durch die Annahme, daß CO zu Kohlensäure verbrenne.

Kreis<sup>7)</sup> fand, daß die Kohlensäureausscheidung bei kohlenoxydvergifteten Fröschen für eine 24stündige Periode bestimmt gegen die normale sehr bedeutend vermehrt war. Bei Kaninchen fand er die ersten 30 Minuten nach der Kohlenoxydvergiftung vermehrte Kohlensäureausscheidung, wonach sie sogar unter das Normale hinuntergeht.

<sup>1)</sup> A. Fraenkel, Virchows Archiv **67**, 297 (1876).

<sup>2)</sup> T. Araki, Zeitschr. f. physiol. Chemie **19**, 448 (1894).

<sup>3)</sup> D. Noel Paton and E. Eason, Journ. of Physiol. **26**, 169 (1901).

<sup>4)</sup> Charles G. L. Wolf u. Emil Österberg, Biochem. Zeitschr. **16**, 476 (1909).

<sup>5)</sup> E. Münzen u. P. Palma, Zeitschr. f. Heilk. **15**, 189 (1894).

<sup>6)</sup> W. Pokrowsky, Virchows Archiv **30**, 561 (1864).

<sup>7)</sup> Edwin Kreis, Archiv f. d. ges. Physiol. **26**, 441 (1881).

Desplats<sup>1)</sup> hat die Sauerstoffaufnahme und die Kohlensäureausscheidung während der Kohlenoxydvergiftung an Ratten und Sperlingen untersucht. Gleichzeitig wurde bei diesen Versuchen die Wärmeproduktion der Tiere gemessen. Die Ratten atmeten eine 1—0,67% CO enthaltende, die Sperlinge eine 0,25—0,17% CO enthaltende Luft ein. Desplats fand, daß bei der Kohlenoxydvergiftung sowohl die Sauerstoffaufnahme als die Kohlensäureausscheidung stark abnahmen. Der respiratorische Quotient wies keine konstanten Veränderungen auf; die Wärmeproduktion wurde vermindert. Es ist jedoch zu bemerken, daß die Temperatur der Tiere bei Desplats Versuchen stark abnahm; so wurde an den Ratten eine Temperaturabnahme um bis 6°, an den Sperlingen eine solche um bis 9° unter die normale Temperatur beobachtet. Das Resultat von Desplats Versuchen beruht somit sicherlich darauf, daß der Stoffwechsel der Tiere der starken Temperaturabnahme wegen stark herabgesetzt worden ist.

Untersuchungen über den gesamten respiratorischen Stoffwechsel während der CO-Vergiftung sind von Bock<sup>2)</sup> angestellt worden, und zwar an Hunden in Morphiumnarkose. Die Tiere atmeten 2—3 Stunden eine Luft, die eine konstante Menge Kohlenoxyd, in den verschiedenen Versuchen 0,26—0,215% CO, enthielt. Vor, während und nach der Kohlenoxydinhalation wurden für Perioden von 15 Minuten Respirationsversuche angestellt, bei denen die Menge der Inspirationsluft und der Expirationsluft gemessen wurde und der Expirationsluft eine Durchschnittsprobe zur Analyse entnommen wurde. Bei einem der Versuche wurden zu zwei verschiedenen Zeitpunkten während der Vergiftung dem arteriellen Blut Proben entnommen; in zwei anderen Versuchen, kurz vor Aufhören der Kohlenoxydinhalation, wiederum eine arterielle Blutprobe und eine Blutprobe von dem rechten Herzen. Die Blutproben wurden ausgepumpt und die Gase analysiert.

Bock stellte 4 Respirationsversuche an, von denen wir umseitig 2 wiedergeben.

Aus den Versuchen erhellt, daß die Sauerstoffaufnahme während der Kohlenoxydinhalation nicht vermindert wurde. In Versuch III enthielt das arterielle Blut zu Ende der Kohlenoxydatmung 76,4% CO-Hämoglobin und nur 23,6% Oxyhämoglobin. Die Sauerstoffaufnahme des letzten Respirationsversuches ist größer als bei den Normalversuchen, was sicherlich mit der erheblichen Atmungssteigerung in Verbindung steht. In Versuch IV enthielt das Blut zu Ende der Kohlenoxydinhalation 76,1% CO-Hämoglobin; die Sauerstoffaufnahme ist hier fast ganz unverändert. Erst wenn die Vergiftung noch weiter vorschreitet als bei den oben angeführten Versuchen, wird man eine deutliche Abnahme der Sauerstoffaufnahme beobachten können.

Beiden Versuchen gemein ist ferner die bedeutende Steigerung der Kohlensäureausscheidung während der Kohlenoxydvergiftung bis auf Werte, die bedeutend höher sind als in der Normalperiode. Dies gibt sich auch zu erkennen in der Größe des respiratorischen Quotienten, indem dieser bis auf einen Wert steigt, der höher als 1 ist, ein Verhältnis, das sich auch in den beiden hier nicht referierten Versuchen geltend machte. Nach Aufhören der Kohlenoxydatmung fällt der respiratorische Quotient wieder; doch fand Bock bei einem Versuch, der angestellt wurde, unmittelbar nachdem das Tier aufgehört hatte, CO zu atmen, daß der Quotient die ersten 24 Minuten hoch blieb.

<sup>1)</sup> M. V. Desplats, Journ. de l'Anat. et de la Physiol. 22, 213 (1886).

<sup>2)</sup> J. Bock, Die Kohlenoxydintoxikation. 1895, S. 78.



## Versuch III. Hund. 28 kg. Morphin. Trachealkanüle.

	Inspirations- luft 1 in 15'	Aufge- nommen O <sub>2</sub> 1 in 15'	Ausge- schieden CO <sub>2</sub> 1 in 15'	$\frac{\text{CO}_2}{\text{O}_2}$	
1 <sup>h</sup> 55' bis 2 <sup>h</sup> 10'	69,356	2,136	1,491	0,698	atmet atmosphär. Luft
2 <sup>h</sup> 19' „ 2 <sup>h</sup> 34'	57,975	1,998	1,460	0,731	
2 <sup>h</sup> 36' „ 3 <sup>h</sup> 2'	50,662	2,014	1,562	0,776	atmet 0,234% CO
3 <sup>h</sup> 35' „ 3 <sup>h</sup> 50'	52,227	2,171	1,757	0,809	
4 <sup>h</sup> 42' „ 4 <sup>h</sup> 57'	66,830	2,315	2,161	0,933	
5 <sup>h</sup> 27' „ 5 <sup>h</sup> 42'	103,858	2,669	2,723	1,020	Aufhören d. CO-Atm.
5 <sup>h</sup> 52' „ 6 <sup>h</sup> 41'	79,670	2,856	1,979	0,693	
7 <sup>h</sup> 11' „ 7 <sup>h</sup> 26'	97,232	2,939	2,072	0,705	

2 Proben des arteriellen Blutes enthielten pro 100 ccm:

4<sup>h</sup> 15' CO<sub>2</sub>: 50,798 ccm, O<sub>2</sub>: 9,643 ccm, CO: 13,450 ccm.

5<sup>h</sup> 48' CO<sub>2</sub>: 27,382 ccm, O<sub>2</sub>: 6,013 ccm, CO: 19,592 ccm.

## Versuch IV. Hund. 19 kg. Morphin. Trachealkanüle.

	Inspirations- luft 1 in 15'	Aufge- nommen O <sub>2</sub> 1 in 15'	Ausge- schieden CO <sub>2</sub> 1 in 15'	$\frac{\text{CO}_2}{\text{O}_2}$	
12 <sup>h</sup> 30' bis 12 <sup>h</sup> 45'	56,509	2,142	1,751	0,817	atmet atmosphär. Luft
12 <sup>h</sup> 46' „ 1 <sup>h</sup> 17'	77,577	2,396	1,976	0,825	
1 <sup>h</sup> 47' „ 2 <sup>h</sup> 2'	64,289	2,149	1,933	0,899	atmet 0,215% CO
2 <sup>h</sup> 20' „ 2 <sup>h</sup> 35'	61,613	2,237	1,919	0,858	
2 <sup>h</sup> 59' „ 3 <sup>h</sup> 15'	79,081	2,266	2,336	1,031	
3 <sup>h</sup> 40' „ 4 <sup>h</sup> 10'	63,572	2,390	1,887	0,789	Aufhör. d. CO-Atmung
4 <sup>h</sup> 58' „ 5 <sup>h</sup> 13'	164,802	3,709	3,169	0,855	

3<sup>h</sup> 29' wurden eine arterielle Blutprobe und eine Blutprobe vom rechten Herzen genommen; sie enthielten pro 100 ccm:

Arteriell Blut . . . CO<sub>2</sub>: 33,448 ccm O<sub>2</sub>: 6,178 ccm CO: 19,664 ccm

Venöses Blut . . . CO<sub>2</sub>: 33,995 ccm O<sub>2</sub>: 3,604 ccm CO: 20,599 ccm

Die Temperatur der Tiere schwankte in beiden Versuchen nur wenig.

Eine stark vermehrte Kohlensäureausscheidung wurde, wie erwähnt, von Pokrowsky und Klebs in der Zeit unmittelbar nach der Vergiftung beobachtet. Dies stimmt also ganz mit Bock's Versuchen überein, aus denen indessen hervorgeht, daß außerdem der respiratorische Quotient steigt. Diese Vermehrung der Kohlensäureausscheidung konnte auf verschiedenen Ursachen beruhen. Pokrowsky meinte, daß die Vermehrung mit einer Verbrennung von CO zu CO<sub>2</sub> in Verbindung stehe; diese Ansicht ist aber, wie früher erwähnt, nicht richtig. Da die Alkaleszenz des Blutes, wie von Araki dargetan, während der Kohlenoxydvergiftung abnimmt, könnte man dies als die Ursache der vermehrten Kohlensäureausscheidung betrachten, indem der Kohlensäuregehalt des Blutes unter diesen Umständen geringer werden müßte. Daß der Kohlensäuregehalt des arteriellen Blutes bei vorschreitender CO-Vergiftung tatsächlich bedeutend abnimmt, zeigen die Analysen der Gase des Blutes von Bock's Versuch III, und zu ganz übereinstimmenden Resultaten sind Gréhan<sup>1)</sup> und

<sup>1)</sup> N. Gréhan, L'oxyd de carbone. 1903, p. 47.

Saiki und Wakayama<sup>1)</sup> gekommen. Eine Berechnung des oben angeführten Versuchs III, wo der arterielle Kohlensäuregehalt zu verschiedenen Zeitpunkten der Vergiftung bestimmt wurde, wird indessen zeigen, daß dies Moment allein bei weitem nicht imstande ist, die vermehrte Kohlensäureausscheidung zu erklären. Man mußte annehmen, daß der Gesamtgehalt der Alkalicarbonate des Organismus in bedeutendem Grade vermindert werde. Bock hat zur Erklärung der Steigerung des respiratorischen Quotienten auch darauf hingewiesen, daß bei der CO-Vergiftung bedeutende Mengen von Zucker und Milchsäure im Blute auftreten, welche beide Stoffe mit dem Quotienten 1 verbrennen. Die Steigerung des respiratorischen Quotienten kann sehr erheblich werden, in einer der Versuche Bocks stieg derselbe bis auf 1,18 und Bohr, Bock und Jacobsen<sup>2)</sup> sahen in 2 Versuchen, bei denen hochnordische Taucher (Mormon fratercula und Uria troile) mit 1% CO vergiftet wurden, den respiratorischen Quotienten von 0,7 auf 1,36 steigen.

Schließlich soll auf die weitgehende Übereinstimmung zwischen den genannten Versuchen über den respiratorischen Stoffwechsel bei der Kohlenoxydvergiftung und den zahlreichen Untersuchungen über den respiratorischen Stoffwechsel bei vermindertem Sauerstoffdruck<sup>3)</sup> aufmerksam gemacht werden. In beiden Fällen findet man die Sauerstoffaufnahme fast unverändert während die Kohlensäureausscheidung stark zunimmt, weshalb der respiratorische Quotient stark anwächst.

Bock hat also gezeigt, daß der Sauerstoffverbrauch bei weit vorgeschrittener CO-Vergiftung, wo sich im Blut etwa 70—75% CO-Hämoglobin finden, ungefähr dieselbe Größe haben wird wie unter normalen Verhältnissen. Diese Beobachtung steht anscheinend in Widerstreit mit der Betrachtung, daß die verschiedenen Erscheinungen, die vom Kohlenoxyd hervorgerufen werden, von Sauerstoffmangel im Gewebe des Organismus herrühren. Aus Versuch IV wird man sehen, daß das Arterienblut pro 100 ccm nur 6,2 ccm O<sub>2</sub> enthält, und daß die Differenz zwischen Sauerstoffmenge in 100 ccm Arterienblut und 100 ccm Venenblut nur 2,6 ccm beträgt, während sie normaliter ca. 8 ccm ausmacht. Da der Gesamtsauerstoffverbrauch des Organismus unverändert ist, läßt sich dies Verhältnis nur in 2 Weisen erklären, entweder aus einer starken Steigerung der Geschwindigkeit des Kreislaufes oder aus einer Verbrennung während der Passage des Blutes durch die Lunge. Es ist indessen möglich, daß eine derartige Steigerung der Geschwindigkeit des Blutstroms nur in einigen Organen stattfindet, während andere wegen unzureichender Sauerstoffzufuhr asphyktisch werden. Weiter ist zu erinnern, daß nach Haldane (siehe S. 26) bei hochprozentigem Gehalt des Blutes von Kohlenoxydhämoglobin, die Dissoziationskurve des Oxyhämoglobins einen bei weitem steileren Verlauf als normal zeigen wird, ein Umstand, der möglicherweise die verschiedenen Organe in sehr verschiedener Weise beeinflussen kann. Um der Frage näher zu treten, wie bei unverändertem Sauerstoffverbrauch schwere asphyktische Erscheinungen bei der CO-Vergiftung auftreten können, wird es notwendig sein, direkte Messungen der Geschwindigkeit des Kreislaufs anzustellen.

**Der Wärmehaushalt.** Die Wirkung der Kohlenoxydvergiftung auf die Körpertemperatur wird sich an großen und kleinen Tieren wesentlich ver-

<sup>1)</sup> T. Saiki u. G. Wakayama, Zeitschr. f. physiol. Chemie 34, 96 (1901).

<sup>2)</sup> C. Bohr, J. Bock u. A. Jacobsen, Übersicht über die Verhandlungen der k. dänischen Gesellschaft der Wissenschaften 1897, S. 207 (dänisch).

<sup>3)</sup> Die Literatur über den respiratorischen Stoffwechsel bei vermindertem Sauerstoffdruck ist zusammengestellt von A. Loewy in Oppenheimers Handbuch d. Biochemie 4. Heft 1, S. 220 (1911).

schieden gestalten. An großen Tieren ist die Wirkung keine sehr bedeutende. So fand Pokrowsky<sup>1)</sup> bei Hunden eine recht geringe Temperaturabnahme. Bock<sup>2)</sup> fand bei morphinisierten großen Hunden, die eine 0,26—0,22% CO enthaltende Luft atmeten, im Laufe von 2—3 Stunden nur eine recht geringe Temperaturabnahme. Nach Aufhören der CO-Atmung stieg die Temperatur in allen Fällen, obgleich die Tiere nicht vom Operationstisch entfernt wurden. U. Mosso<sup>3)</sup> fand bei kleineren Hunden, die 12—15 Minuten 0,35—0,6% CO atmeten, eine Temperatursteigerung um 0,2—0,6°, worauf die Temperatur in den nächsten Stunden weiter, jedoch nicht bedeutend, stieg. Bei größeren Gaben oder bei längerer Wirkung kleinerer Gaben trat eine, jedoch nicht bedeutende Temperaturabnahme ein, auf die in verschiedenen Fällen im Laufe von mehreren Stunden eine Steigerung über die Initialtemperatur folgte. Auch bei Menschen ist in vielen Fällen, auch bei sehr lange dauernden CO-Vergiftungen, keine oder nur eine ganz unbedeutende Temperaturabnahme beobachtet worden. Dagegen hat man bei Menschen sehr häufig nach Kohlendampf- oder Leuchtgasvergiftungen eine sekundäre Temperatursteigerung beobachtet.

Bei kleineren Tieren, Kaninchen, Meerschweinchen, Ratten, Mäusen, sieht man bei Kohlenoxydvergiftung eine sehr bedeutende Temperaturabnahme. Bei Kaninchen geht sie ziemlich langsam von staten. So fand Bock bei 3 Kaninchen, die bzw. 30', 1<sup>h</sup> und 1<sup>h</sup> 30' 1,7% CO geatmet hatten, die Temperaturen 37,5°, 32,8° und 33,7°. Weit größer ist die Temperaturabnahme bei Meerschweinchen. Bock sah bei Meerschweinchen, die ca. 1% CO atmeten, nach 1<sup>h</sup> 20' die Temperatur 29,5° und nach 2<sup>h</sup> 30' die Temperatur 26,8°. Schwartau<sup>4)</sup> fand nach 3stündiger Atmung von 0,7% CO die Temperatur 24°. Noch weit größer ist die Temperaturabnahme bei Mäusen, wie von Bock<sup>5)</sup> festgestellt worden ist. Eine Maus, die bei einer Temperatur der Umgebung von 12° eine Stunde 0,525% CO geatmet hatte, wies die Temperatur 18,4° auf; die Kohlenoxyddurchleitung wurde unterbrochen; das Tier saß noch eine Stunde bei 12° und hatte nun die Temperatur 14,1°; dann eine Stunde bei 16°, Temperatur 17,5° und noch eine Stunde bei 8°, Temperatur 9,5°. Das Tier verhielt sich mit anderen Worten ganz wie ein Kaltblüter. Haldane und Smith<sup>6)</sup> fanden bei 0,2% CO in einem Raum von 7° bei einer Maus die Temperatur 19,2°. Die enorme Temperaturabnahme, die das CO bei Mäusen hervorruft, ist indessen keine spezifische CO-Wirkung, sondern eine Asphyxieerscheinung. So fand Bock bei einer Maus in sauerstoffarmer Luft (3,37% O<sub>2</sub>) bei 8° die Temperatur 14,2°; als das Tier sich noch 1<sup>h</sup> 15' bei 10° aufgehalten hatte, hatte es die Temperatur 10,2°. Das Tier überlebte den Versuch. Die Kohlen-säureausscheidung war bei diesen Tieren, sowohl wenn die Temperaturabnahme durch CO, als wenn sie durch Sauerstoffmangel bewirkt war, stark vermindert; bei Mäusen mit einer Temperatur von 10—12° betrug die Kohlen-säureausscheidung nur einige Prozent des normalen Wertes. Bei starker Temperaturabnahme sind die Tiere weit mehr resistent gegen Kohlenoxyd.

**Tödliche Gaben von Kohlenoxyd bei verschiedenen Tieren.** Auf die wirbellosen Tiere wirkt das Kohlenoxyd äußerst wenig. Nach Pokrowsky<sup>7)</sup> können Schaben, Krebse und Blutegel sich tagelang ohne irgendwelche sichtbaren

<sup>1)</sup> W. Pokrowsky, Virchows Archiv **30**, 539 (1864).

<sup>2)</sup> J. Bock, Die Kohlenoxydintoxikation. S. 80.

<sup>3)</sup> U. Mosso, Arch. ital. de Biol. **34**, 429 (1900).

<sup>4)</sup> Rudolf Schwartau, Therapie der Kohlenoxydvergiftung. Diss. Göttingen 1896.

<sup>5)</sup> J. Bock, l. c. S. 114.

<sup>6)</sup> J. Haldane und J. Lorrain Smith, Journ. of Physiol. **22**, 238 (1897).

<sup>7)</sup> W. Pokrowsky, Virchows Archiv **30**, 533 (1864).



Folgen in einer Kohlenoxydatmosphäre aufhalten. Linossier<sup>1)</sup> fand, daß Schnecken 15—18 Tage in einer Luft leben konnten, die 79% CO und 21% O<sub>2</sub> enthielt. Weiß<sup>2)</sup> fand, daß Kohlenoxyd für Mehlwürmer vollständig ungiftig ist. Stuben- und Schmeißfliegen lebten nach Paasch<sup>3)</sup> 36 Stunden in 30% CO ungestört fort. Es kann somit wohl kaum einem Zweifel unterliegen, daß das Kohlenoxyd sich wirbellosen Tieren gegenüber wie ein differentes Gas verhält.

Auch kaltblütigen Wirbeltieren gegenüber ist die Giftigkeit des Kohlenoxyds sehr gering. So können Frösche sich mehrere Stunden in reinem Kohlenoxyd aufhalten ohne irgend ein Vergiftungssymptom darzubieten. So geben Ferchland und Wahlen<sup>4)</sup> an, daß ein sich einen ganzen Tag in reinem Kohlenoxyd aufhaltender Frosch sich wie ein gesundes Tier verhielt. Es liegen noch verschiedene andere voneinander stark abweichende Angaben darüber vor, wie lange Frösche sich in reinem Kohlenoxyd aufhalten können, bevor Lähmung eintritt; diese werden wir hier jedoch nicht alle anführen. Daß ein Aufenthalt in reinem Kohlenoxyd nur, wenn er sich über längere Zeit — mehrere Stunden — erstreckt, auf Frösche schädlich wirkt, darüber ist man einig. Schlüsse ziehen über die Giftwirkung des Kohlenoxyds aus Vergleichen zwischen Fröschen in einer Atmosphäre eines indifferenten Gases, z. B. Wasserstoff, und Fröschen in einer Kohlenoxydatmosphäre, ist unmöglich, indem in letzterem Falle der im Hämoglobin des Tieres vorhandene Sauerstoff sofort ausgetrieben werden wird, während dies in der Wasserstoffatmosphäre langsamer von statten gehen wird. Versuche, bei denen außer Kohlenoxyd auch Sauerstoff vorhanden war, sind von Paasch<sup>3)</sup> angestellt. Paasch ließ ein Gemisch aus 50% CO und 50% O<sub>2</sub> durch ein Gefäß mit Wasser passieren, in welchem sich ein Goldfisch aufhielt, und sodann durch ein Gefäß, in dem sich ein Frosch aufhielt. Beide Tiere blieben 3 mal 24 Stunden in diesem Gasgemisch, ohne irgendwelche auffallende Erscheinung einer Vergiftung darzubieten. Es geht aus diesen Versuchen hervor, daß das Kohlenoxyd bei Anwesenheit von Sauerstoff für Kaltblüter sehr wenig toxisch ist. Außer der Wirkung auf das Hämoglobin besitzt es aller Wahrscheinlichkeit nach wenigstens für diese Tiere keine spezifische Giftwirkung.

Die Frage der tödlichen CO-Gabe für warmblütige Tiere kann von zwei Seiten aus betrachtet werden: man kann untersuchen, bei welchem Sättigungsgrad des Blutes mit CO der Tod eintritt, und man kann den niedrigsten CO-Prozentsatz der Luft bestimmen, bei dem der Tod eintritt.

Bei welchem Sättigungsgrad des Blutes mit CO tritt der Tod ein? Bei der Annahme, daß die Giftwirkung des Kohlenoxyds nur durch den bei der Vergiftung hervorgerufenen Sauerstoffmangel des Körpers bedingt wird, fragt es sich eigentlich: bei welcher Grenze des Sauerstoffgehalts des Blutes tritt bei CO-Vergiftung der Tod ein? Diese Fragestellung ist nicht ganz identisch mit der gewöhnlichen: bei welchem Prozentsatz von CO-Hämoglobin im Blute tritt der Tod ein?, indem die Sauerstoffkapazität des Blutes, d. h. die Sauerstoffmenge, die 100 ccm Blut aufnehmen können, nicht unbedeutenden Schwankungen unterliegt. So fand Paul Bert<sup>5)</sup> im arteriellen Blut von Hunden 14,40—24,0 Vol.-Proz. Sauerstoff. Gréhant<sup>6)</sup> fand bei normalen Hunden Schwankungen der

<sup>1)</sup> Linossier, Compt. rend. de la Soc. de Biol. **41**, 1 (1889).

<sup>2)</sup> Otto Weiß, Archiv f. d. ges. Physiol. **112**, 371 (1906).

<sup>3)</sup> K. Paasch, Inaug.-Diss. Würzburg 1901, S. 13.

<sup>4)</sup> Frau Ferchland u. E. Wahlen, Archiv f. experim. Pathol. u. Pharmakol. **48**, 113 (1902).

<sup>5)</sup> Paul Bert, La pression barométrique. p. 1029, 1876.

<sup>6)</sup> N. Gréhant, L'oxyde de carbone. 1903, p. 24.

Sauerstoffkapazität zwischen 32 und 13 ccm. Bei demselben prozentischen CO-Hämoglobingehalt kann hiernach das Blut recht verschiedene Sauerstoffmengen enthalten, je nach der Größe der O<sub>2</sub>-(oder CO-)Kapazität, was unzweifelhaft für die Resistenz der Tiere von großer Bedeutung sein wird. Bei den meisten Bestimmungen ist indessen nur das relative Verhältnis des CO-Hämoglobins zu dem Totalhämoglobin bestimmt.

Wetzel<sup>1)</sup> fand in 5 Versuchen mittels einer spektrometrischen Methode, daß bei Kaninchen der Tod eintritt, wenn drei Viertel des Hämoglobins mit CO gesättigt sind.

Dreser<sup>2)</sup> untersuchte spektrophotometrisch das Blut von Kaninchen, die langsam mit Kohlenoxyd vergiftet worden waren. Er fand in 4 Fällen unmittelbar nach Stillstand der Respiration 71,2, 67,6, 81,6 und 79,6% CO-Hämoglobin im arteriellen Blute. Dreser stellte seine Versuche an urethanisierten Kaninchen an. Da nach Eckhard<sup>3)</sup> Chloralhydrat bei Kaninchen die Empfindlichkeit für Kohlenoxyd bedeutend steigert, ist es nicht unmöglich, daß die Zahlen sich für nichtnarkotisierte Tiere etwas höher gestellt hätten, besonders im Vergleich mit den beiden ersten oben erwähnten Zahlen.

Bock<sup>4)</sup> fand bei Auspumpung des arteriellen Blutes von 3 mit Morphin betäubten Hunden bei sehr langsamer Vergiftung folgende Zahlen:

CO in der Luft	Dauer	% CO Hgbl im Blute	Kapazität des Blutes
0,234%	3 <sup>h</sup> 10'	76,4%	25,61
0,215%	2 <sup>h</sup> 43'	76,1%	25,84
0,26 %	1 <sup>h</sup> 30'	77,7%	27,84

Die Tiere atmeten alle bei der Blutentnahme gut, und der respiratorische Stoffwechsel war nicht herabgesetzt. Der letzte Hund atmete noch 30 Minuten nach der Probeentnahme kohlenoxydhaltige Luft. Die Tiere erholten sich alle nach Aufhören der CO-Atmung.

Gréhant<sup>5)</sup> fand nach 1% CO in der Einatmungsluft bei einem Hunde, dessen Atmung aufgehört hatte, während das Herz noch schlug, 22,6 ccm CO in 100 ccm arteriellem Blut. Dasselbe Volumen Blut konnte, wenn es mit atmosphärischer Luft geschüttelt wurde, 3,8 ccm Sauerstoff aufnehmen. Danach waren im Todesaugenblick 84,3% CO-Hämoglobin im Blut vorhanden. Gréhant gibt an, daß Blut von Hunden, die an einer Kohlenoxydvergiftung gestorben sind, pro 100 ccm 4—5 ccm Sauerstoff aufnehmen kann; wenn die respiratorische Kapazität 25 ist, wird das Blut 20—21 ccm CO enthalten. Vom Hämoglobin werden also beim Tode 80—84% in Kohlenoxydhämoglobin umgewandelt sein.

Nach diesen Versuchen muß man annehmen, daß der Tod bei Hunden eintritt, wenn 80—85% des Blutes mit Kohlenoxyd gesättigt sind. Die von Wetzel und Dreser für Kaninchen gefundenen Werte sind etwas kleiner, aber der Unterschied ist nicht groß.

Bei welchem Kohlenoxydgehalt der Luft tritt der Tod ein? Was die Bestimmungen der minimalen tödlichen Kohlenoxydgabe für verschiedene Tiergattungen betrifft, muß man sich, wie S. 31 eingehend besprochen, erinnern, daß die Verteilung des Blutfarbstoffes zwischen Kohlenoxyd und Sauerstoff

<sup>1)</sup> Alfons Wetzel, Verhandl. d. phys.-med. Ges. zu Würzburg, N. F. **23**, 75 (1890).

<sup>2)</sup> H. Dreser, Archiv f. experim. Pathol. u. Pharmacol. **29**, 119 (1892).

<sup>3)</sup> F. Eckhard, Archiv f. experim. Pathol. u. Pharmacol. **12**, 280 (1880).

<sup>4)</sup> J. Bock, Die Kohlenoxydintoxikation. 1895, S. 1910.

<sup>5)</sup> N. Gréhant, L'oxyde de carbone. 1903, p. 59 und 26.

bei gleichem Kohlenoxydprozentatz der Luft bei den verschiedenen Tiergattungen sehr verschieden sein kann, wie auch bei verschiedenen Individuen derselben Gattung bedeutende Unterschiede bestehen können. Während für die prozentische Sättigung des Blutes mit CO, bei der der Tod eintritt, recht übereinstimmende Zahlen gefunden wurden, müssen wir in betreff des kleinsten Kohlenoxydgehalts der Einatemungsluft, bei dem der Tod eintritt, bei den verschiedenen Tiergattungen erheblicher Unterschiede gewärtig sein.

Für Hunde wurden folgende Zahlen gefunden.

Pokrowsky<sup>1)</sup> gibt an, daß Hunde bei 3—4% CO nach 3—5 Minuten sterben.

Gréhant<sup>2)</sup> fand folgende Werte:

1,00% CO in der Inspirationsluft	† nach 18—22'
0,54% „ „ „ „	† „ 52'
0,4 „ „ „ „	† „ 46'
0,36% „ „ „ „	lebt „ 45'
0,33% „ „ „ „	† „ 50'
0,33% „ „ „ „	lebt „ 45'
0,33% „ „ „ „	„ „ 59'
0,25% „ „ „ „	„ „ 56'

Da es nach Gréhants, Bocks und Nicloux Untersuchungen mehrere Stunden dauern kann, bevor bei Hunden die maximale Sättigung des Blutes eintritt, ist es wahrscheinlich, daß einige von Gréhants Hunden bei fortgesetzter Einatmung von Kohlenoxyd gestorben wären. Bock fand in dem früher angeführten Versuch, daß 3 Hunde, die 0,215%, 0,234% und 0,26% CO atmeten, nach bzw. 2<sup>h</sup> 54', 3<sup>h</sup> 12' und 2<sup>h</sup> noch lebten. Diese Werte liegen, nach dem prozentischen Kohlenoxydgehalt des Blutes zu urteilen, der niedrigsten Grenze sehr nahe. Man kann somit annehmen, daß die tödliche Gabe für Hunde bei etwa 0,3% CO liegt.

Pokrowsky gibt an, daß Katzen bei 3—4% CO im Laufe von 3—5 Minuten sterben. Bei 0,9% CO sah Bock eine Katze nach 35 Minuten sterben.

Über die Verhältnisse bei kleineren Tieren trifft man recht verschiedene Angaben. Der Grund dazu ist, daß man meistens nicht hinreichend beachtete, daß die Temperatur kleiner Tiere bei CO-Vergiftung stark herabgesetzt wird, und daß die Tiere somit gegen CO weit resistenter sind, als wenn sich die Temperatur bei Aufenthalt in einem bis gegen Körpertemperatur erwärmten Raum unverändert hält. Dies Verhältnis tritt natürlich am stärksten hervor bei sehr kleinen Tieren, wie Mäusen.

Bock fand, daß 7 Mäuse bei einer Temperatur von 37° in 0,363 bis 0,343% CO nach 11—43 Minuten starben. In Luft derselben Zusammensetzung starb bei 16° von 7 Mäusen eine nach 52'; von den übrigen wurden 3 nach 1—1½ und 3 nach 2—2½ Stunden lebendig herausgenommen. Mäuse, deren Temperatur heruntergegangen war, hielten sich 1 Stunde und noch länger in 0,9—1% CO auf und wurden lebendig herausgenommen. Daß diese Tiere, deren Blut fast vollständig mit CO gesättigt sein muß, dennoch leben, muß auf dem stark herabgesetzten Stoffwechsel beruhen (s. S. 66).

Haldane und Smith<sup>3)</sup> sowie Haldane und Douglas<sup>4)</sup> haben eine Reihe Versuche mit Mäusen bei einer Temperatur von 25—30° ausgeführt. 3 Mäuse

<sup>1)</sup> W. Pokrowsky, Virchows Archiv **30**, 530 (1864).

<sup>2)</sup> N. Gréhant, Les poisons de l'air. 1890, p. 132 und 139. — L'oxyde de carbone 1903, p. 46.

<sup>3)</sup> J. Haldane and J. L. Smith, Journ. of Physiol. **22**, 239 (1897).

<sup>4)</sup> J. Haldane and C. G. Douglas, Journ. of Physiol. **44**, 319 (1912).



starben bei 0,213, 0,244 und 0,525% CO im Laufe von 12—13'; in anderen Versuchen vertrug eine Maus 0,532% CO in 60' und 3 Mäuse ca. 0,4% CO in 45—50'. Es bestehen somit, wie bereits erwähnt, individuelle Verschiedenheiten. Die tödliche Gabe für eine Maus mit normaler Temperatur wird bei 0,2—0,5% CO liegen.

Wenn Meerschweinchen bei Zimmertemperatur dem CO ausgesetzt werden, nimmt ihre Temperatur ab, und sie zeigen sich dem Kohlenoxyd gegenüber sehr resistent. Bock fand, daß ein Meerschweinchen bei 0,9% CO nach 1<sup>h</sup> 39' starb. Dagegen lebte bei 1,04% CO ein Meerschweinchen 1<sup>h</sup> 21' (Temperatur danach 29°), ein anderes 1<sup>h</sup> 34' (Körpertemperatur 26,8°). Schwartaus<sup>1)</sup> Versuche ergeben ein ganz ähnliches Resultat. Von seinen Versuchen führen wir folgendes an:

0,7% CO	lebt nach 3 <sup>h</sup>	Temp. des Tieres	24,0°
0,8% "	" " 2 <sup>h</sup>	" " "	24,5°
0,9% "	" " 1 <sup>h</sup>	" " "	26,0°
1,8% "	" " 59'		
2,0% "	" " 20', 43' und 50'.		

Was Kaninchen betrifft, besteht kein Zweifel darüber, daß sie verhältnismäßig große CO-Gaben vertragen. Die Temperatur der Tiere nimmt während der Vergiftung ab, was sicherlich für ihre Resistenz von großer Bedeutung ist. Eulenberg<sup>2)</sup> fand, daß Kaninchen bei 5% CO nach 10', bei 3% CO nach 20' starben. Bei 1% CO lebte ein Kaninchen 1 Stunde. Pokrowsky fand, daß Kaninchen bei 0,5% CO nach 2—3 Stunden starben. Gruber<sup>3)</sup> gibt an, daß Kaninchen — obschon sich ein bedenklicher Zustand entwickelte — viele Stunden 0,2—0,4% CO vertrugen. Bei 0,4% CO und darüber starben sie dagegen im Laufe von 30—60'. Gréhant<sup>4)</sup> fand aber, daß ein Kaninchen bei 0,5% CO nach 1<sup>h</sup> 21' ganz normal schien. Bei 1% CO hielt die Respiration erst nach 1<sup>h</sup> 52' auf. Bei 1,43% CO starben 3 Kaninchen bzw. nach 38', 40' und 41'; bei 1,67% CO starben 2 Kaninchen bzw. nach 27' und 32'. Bock sah bei 0,8% CO ein Kaninchen 1<sup>h</sup> 40' leben, und bei 1,7% CO lebten 3 Kaninchen bzw. 30', 57' und 1<sup>h</sup> 40'. Die Temperatur nahm ab auf bzw. 37,5°, 32,8° und 33,7°.

Das Kaninchen wird sich somit ungefähr wie das Meerschweinchen verhalten. Die tödliche CO-Gabe kann, da die Temperatur sicherlich in allen Fällen abgenommen hat, für Kaninchen mit normaler Körpertemperatur nicht angegeben werden. Es unterliegt jedoch keinem Zweifel, daß Kaninchen gegenüber CO weit resistenter sind als Hunde und Katzen.

Was die Vögel betrifft, so fand Leblanc<sup>5)</sup>, daß Sperlinge bei 4—5% CO augenblicklich und bei 1% CO im Laufe von 2' starben. Gréhant<sup>6)</sup> fand, daß 0,1% CO keine Intoxikationssymptome hervorrief, bei 0,2% CO starb ein Sperling nach 1<sup>h</sup> 32', ein anderer lebte noch nach 2<sup>h</sup> 47'. Bei 0,22 und 0,25% CO starben die Tiere nach 2<sup>h</sup> 10' und 1<sup>h</sup> 10'. Bock<sup>7)</sup> fand, daß 0,18% CO auf 2 Sperlinge nicht tödlich wirkte. Bei 0,37% CO starb ein Sperling nach 13', ein anderer lebte noch 30', bei 0,39% starb ein Sperling nach 8'. Bei 1% CO tritt nach Gréhant und Bock der Tod in ca. 4' ein.

<sup>1)</sup> R. Schwartau, Therapie der Kohlenoxydvergiftung. Diss. Göttingen 1896.

<sup>2)</sup> Hermann Eulenberg, Die Lehre von den schädlichen und giftigen Gasen. 1865, S. 31.

<sup>3)</sup> Max Gruber, Archiv f. Hyg. 1, 145 (1883).

<sup>4)</sup> N. Gréhant, Les poisons de l'air, p. 142. — L'oxyde de carbone, p. 49.

<sup>5)</sup> Félix Leblanc, Ann. de Chim. et de Phys. (3) 5, 239 (1842).

<sup>6)</sup> N. Gréhant, Les poisons de l'air.

<sup>7)</sup> J. Bock, Die Kohlenoxydintoxikation. 1895.

Für Sperlinge liegt also die tödliche CO-Gabe bei 0,2—0,3%. Diese Größe ist von der für den Hund gefundenen nicht sehr verschieden.

Eine Ente starb bei 1% CO nach 5', eine andere bei 0,33% CO nach 33' (Gréhan<sup>1)</sup>). Eine Taube starb bei 1% CO nach 4' (Bock). Ein Huhn lebte nach Gruber<sup>1)</sup> 7½ Stunden bei 0,142% CO und danach noch 2½ Stunden bei 0,17% CO. Bei 0,4% CO starb ein Huhn in 32'.

Weiter hat Bock vor kurzem eine Reihe noch nicht veröffentlichter Versuche angestellt über die tödliche Kohlenoxydgabe bei verschiedenen kleineren Tieren, die sich in einem bis auf 32—33° erwärmten Raum aufhielten und deshalb keinen Temperaturabfall zeigten. Am empfindlichsten zeigten sich die Ratten; hier lag die Grenze bei 0,12% CO, bei einem höheren Prozentsatz starben alle Versuchstiere. Die Mäuse wiesen große individuelle Schwankungen auf; die Grenze schien ungefähr bei 0,25% CO zu liegen. Für Tauben liegt die Grenze ungefähr bei 0,20% CO. Meerschweinchen starben bei etwa 0,38% CO und Kaninchen ungefähr bei demselben Prozentsatz CO in der Luft. Kaninchen und Meerschweinchen zeigten sich also unter diesen Umständen weit weniger resistent gegen Kohlenoxyd, als wenn ihre Temperatur während der Vergiftung herunterging.

Über die tödliche Kohlenoxydgabe beim Menschen liegen keine genauen Untersuchungen vor. Untersuchungen der Luft von Zimmern, in welchen tödliche Vergiftungen stattgefunden haben, geben keine zuverlässigen Aufschlüsse. Dagegen besitzen wir einige Untersuchungen über die Sättigung des Blutes mit CO bei Personen, die an Kohlendampf- oder Leuchtgasvergiftungen gestorben sind. So fanden Balthazard und Nieloux<sup>2)</sup> in einer Reihe von 13 Fällen 60—69% des Blutes mit CO gesättigt. Smith<sup>3)</sup> fand bei zwei kräftigen, an Leuchtgasvergiftung gestorbenen Individuen bzw. 83,1 und 76,6%. Bock<sup>4)</sup> bei einer tödlichen Kohlendunstvergiftung 64,6% des Blutes mit CO gesättigt. Da an Leichenblut ausgeführte Bestimmungen sicherlich leicht zu niedrige Werte ergeben können, kann man vielleicht annehmen, daß beim Menschen der Tod eintreten wird, wenn 70—80% des Blutes mit CO gesättigt sind. Dies wird nach Haldanes Kurven 0,2—0,35% CO in der Einatemungsluft entsprechen.

**Chronische Vergiftung. Gewöhnung.** Es wird meistens angegeben, daß häufig wiederholte Kohlenoxydatmungen keine chronische Vergiftung hervorrufen. So sah Straub<sup>5)</sup> bei mehrmals täglich wiederholten Vergiftungen an Hunden keine Erscheinungen einer chronischen Vergiftung, wie auch nie eine Gewöhnung eintreten. Zu ganz ähnlichen Resultaten kamen Nasmith und Graham<sup>6)</sup> bei Meerschweinchen. Dagegen gibt Marcacci<sup>7)</sup> an, bei einem Hunde, der 55 Tage nacheinander täglich mit Kohlenoxyd vergiftet wurde, chronische Vergiftung beobachtet zu haben. Das Tier wies eine gesteigerte Empfänglichkeit für die Vergiftung auf, es verlor trotz eines guten Appetits an Gewicht, und es entstanden zahlreiche Geschwüre, namentlich an den Artikulationen.

Beim Menschen sind wiederholt Fälle beschrieben worden, die als chronische Vergiftungen gedeutet worden sind. Die hervortretendsten Symptome waren Bleichheit und Anämie.

<sup>1)</sup> Max Gruber, Zeitschr. f. Hyg. **1**, 145 (1883).

<sup>2)</sup> V. Balthazard et M. Nieloux, Compt. rend. de l'Acad. des Sc. **152**, 1787 (1911).

<sup>3)</sup> J. Lonain Smith, Brit. med. Journ. **1899**, 780.

<sup>4)</sup> J. Bock, Hospitalstidende 1918, S. 1.

<sup>5)</sup> Walther Straub, Archiv f. experim. Pathol. u. Pharmacol. **38**, 141 (1897).

<sup>6)</sup> G. G. Nasmith and D. A. L. Graham, Journ. of Physiol. **35**, 32 (1906).

<sup>7)</sup> A. Marcacci, Arch. ital. de Biol. **19**, 144 (1893).

Nasmith und Graham stellten Versuche an über die Wirkung einer andauernden Einatmung geringerer Kohlenoxydmengen, und zwar an Meerschweinchen, die Monate hindurch in einer Atmosphäre (Luft + Leuchtgas) lebten, die eine konstante CO-Menge enthielt und in einem fort erneuert wurde, Sie begannen die Versuche mit einem Luftgemisch, bei dem 25% des Hämoglobins mit Kohlenoxyd gesättigt waren. Normaliter finden sich bei Meerschweinchen 6 Millionen rote Blutkörperchen in 1 cmm, und die Hämoglobinmenge betrug, an dem von den genannten Forschern angewandten Hämoglobinometer gemessen, 88%. Wenn 25% des Blutes mit CO gesättigt waren, fing die Anzahl der Erythrozyten schnell zu steigen an und betrug nach einem Aufenthalt von einigen Wochen in dem genannten Luftgemisch 8 Millionen, während die Hämoglobinmenge auf 105 stieg (8 Tiere). Steigerten sie nun den Kohlenoxydgehalt der Luft, so daß 35% des Blutes mit Kohlenoxyd gesättigt waren, stieg die Anzahl der Erythrozyten auf 9,5 Millionen. Ein Meerschweinchen, das ein Jahr mit 25% CO-Hämoglobin im Blute, sodann 3 Wochen mit 35% und 3 Wochen mit 45% CO-Hämoglobin im Blute gelebt hatte, hatte 10 Millionen rote Blutkörperchen und 1 Monat später 10,7 Millionen und eine Hämoglobinmenge von 109%. Nachdem das Tier sich dann einen Monat in atmosphärischer Luft aufgehalten hatte, enthielt das Blut 6,3 Millionen rote Blutkörperchen in 1 cmm und eine Hämoglobinmenge von 89%. Das Befinden der Tiere schien durch den protrahierten Aufenthalt im Kohlenoxyd gar nicht zu leiden; die meisten von ihnen nahmen an Gewicht zu.

Während Meerschweinchen also bei allmählich gesteigertem Kohlenoxydgehalt der Luft, so daß die Anzahl der roten Blutkörperchen zunehmen kann und die prozentische Hämoglobinmenge vermehrt wird, wie es scheint, einen Aufenthalt von unbeschränkter Dauer in einem Kohlenoxydgemisch vertragen, durch den 45% des Hämoglobins mit Kohlenoxyd gesättigt werden, werden Meerschweinchen, die gleich in einem solchen Luftgemisch angebracht werden, nach 3—4 Tagen sterben.

Wenn die Meerschweinchen sich 24 Stunden in einem Luftgemisch aufgehalten hatten, das bewirkte, daß 25% des Hämoglobins des Blutes mit Kohlenoxyd gesättigt waren, war eine deutliche Degeneration der Erythrozyten zu bemerken. Erythroblasten zeigten sich nach 60—70 Stunden und verschwanden im Laufe einer Woche, worauf die degenerierten Formen auch verschwanden und das Blut histologisch normal wurde. Ganz dasselbe Bild wiederholte sich, wenn die Kohlenoxydmenge in der Luft und somit die Sättigung des Blutes mit Kohlenoxyd danach noch mehr stieg.

Nasmith und Graham sprechen schließlich aus, daß die Wirkung des Kohlenoxyds in betreff der Vermehrung der Anzahl der roten Blutkörperchen in vielen Beziehungen der Wirkung eines Aufenthalts in großen Höhen ähnlich ist, und es läßt sich nach ihren Versuchen wohl auch kaum bezweifeln, daß protrahierter Sauerstoffmangel und chronische Kohlenoxydatmung die Anzahl der roten Blutkörperchen in ganz derselben Weise beeinflussen. Diejenige Betrachtung der Natur der Giftwirkung der Kohlenoxyds, die wir in betreff der vielen akuten Wirkungen dieses Stoffes zugrunde legen konnten, läßt sich also auch in betreff der chronischen Wirkung des Kohlenoxyds aufrechterhalten.

---



# Kohlensäure.

Von

A. Loewy-Berlin.

Mit 2 Textabbildungen.

## 1. Allgemeines. Art und Bedeutung der Kohlensäurebindung im Körper.

Die Kohlensäure, in freiem Zustande nur als Anhydrid bekannt ( $\text{CO}_2$  = Kohlendioxyd), ist ein farbloses und geruchloses Gas, etwas säuerlich schmeckend. Sie ist schwerer als Luft; 1 l wiegt bei  $0^\circ$  und 760 mm Bar. = 1,97 g. Sie wird bei  $0^\circ$  unter einem Drucke von 36 Atm. flüssig. Bei Steigerung der Temperatur beträgt die zur Verflüssigung nötige Temperaturerhöhung pro Grad ca. 1 Atm. Die kritische Temperatur ist  $31,3^\circ$ . Die flüssige Kohlensäure ist farblos, sie siedet unter Atmosphärendruck bei  $-78^\circ$ , wobei durch die entstehende Temperaturerniedrigung eine schneeartige Masse von fester Kohlensäure sich bildet. —  $\text{CO}_2$  ist in relativ reichlicher Menge in Wasser löslich, das bei  $0^\circ$  das 1,7fache seines Volumens davon aufnimmt, bei  $15^\circ \text{C}$  etwa das ihm gleiche Volumen, bei  $20^\circ$  das 0,88fache, bei  $37^\circ$  das 0,57fache. Die Lösung ist schwach sauer; sie stellt stark dissoziierte  $\text{H}_2\text{CO}_3$  dar. Durch Kochen läßt sich die  $\text{CO}_2$  vollständig aus dem Wasser austreiben.

Freie Kohlensäure findet sich in der Atmosphäre zu 0,03%; aus tätigen Vulkanen entweicht sie oft in großen Mengen, außerdem tritt sie an manchen Orten aus Erdspalten (Dunsthöhle bei Pyrmont, Brohl, Hundsgrotte bei Neapel u. a.) empor.

Bei dem Zerfall jeglichen organischen Materiales entsteht als eines der Endprodukte Kohlensäure. Das gilt sowohl für schnelle oder langsame Oxydation desselben extra corpus, wie auch für seinen Abbau im tierischen und pflanzlichen Stoffwechsel. Die so gebildete Kohlensäure stellt ein Abfallprodukt dar, das zur Entfernung bestimmt und dessen Entfernung notwendig ist, wenn nicht Störungen in vielerlei Funktionen des lebenden Organismus zustande kommen sollen, die bei übermäßiger Ansammlung der Kohlensäure zum Erlöschen des Lebens führen durch Lähmung lebenswichtiger Zentren.

In gleicher Weise macht sich natürlich die Wirkung von außen zugeführter Kohlensäure geltend, sei es, daß diese durch die Lungen, den Darm oder die Haut aufgenommen wird.

Aber es wäre einseitig, nur, wie es meist geschieht, die schädlichen Wirkungen der Kohlensäure hervorheben zu wollen, vielmehr muß schon hier betont werden, daß der Organismus der höheren Tiere direkt der Kohlensäure bedarf; er ist so eingerichtet, daß in ihm eine gewisse Kohlensäurespannung bestehen muß, wenn seine Funktionen — und zwar gerade ein Teil seiner lebenswichtigen Funktionen — in normaler Weise ablaufen sollen. So kann Zufuhr von Kohlensäure unter Umständen direkt heilend wirken. Maßgebend für den Effekt sind auch hier, wie bei so vielen auf den lebenden Organismus einwirkenden Agenzien, die quantitativen Verhältnisse. Leider ist bei vielen Untersuchungen, welche die Wirkung der Kohlensäure auf die einzelnen Körperfunktionen zum Ziel haben, auf die quantitative Seite nicht genügend geachtet

worden; wo diese aber in Betracht gezogen worden ist, da hat sich das auf weiten Gebieten geltende pharmakodynamische Gesetz bestätigt, daß geringe Dosen erregend, größere lähmend wirken.

Der Kohlensäurevorrat im Körper ist ein sehr beträchtlicher. Das beruht einerseits auf dem schon erwähnten sehr hohen Absorptionskoeffizienten. Allein durch physikalische Lösung könnte ein 70 kg schwerer Mensch etwa 1100 ccm Kohlensäure enthalten, wenn man, was durch die Untersuchungen von Findley berechtigt ist, annimmt, daß die eiweißhaltigen Körpersäfte und das Protoplasma ebensoviel  $\text{CO}_2$  lösen wie Wasser. Aber diese Menge stellt nur einen Teil der wirklich vorhandenen dar; denn die Kohlensäure geht zugleich auch dissoziabile Verbindungen mit den in den Körperflüssigkeiten gelösten und den im Zellprotoplasma vorhandenen Kationen der Salze sowie mit den Eiweißkörpern ein. Zieht man auch diese Mengen heran, so läßt sich auf Grund der in Lymphe und Sekreten gefundenen Kohlensäuremengen die gesamte, nicht in Form kohlensaurer Erdalkalien im Skelett enthaltene Kohlensäuremenge im Körper auf etwa 25 l veranschlagen. —

Die Art der Kohlensäurebindung im Organismus ist erst in jüngster Zeit vom Standpunkte der modernen physikalisch-chemischen Anschauungen aufzuklären unternommen worden. Die experimentelle Bearbeitung der Frage ist zwar schon sehr frühzeitig in Angriff genommen worden, aber die theoretische Deutung der Ergebnisse war zweifelhaft, solange nicht durch die Fortschritte der Chemie die Natur der Massenwirkungen und die „Theorie der Lösungen“ ein sicheres Fundament erhalten hatte. — Am einfachsten liegen die Verhältnisse bei den Körperflüssigkeiten und an diesen, speziell am Blut und Blutplasma, sind auch die ersten Versuche über die Art der Kohlensäurebindung ausgeführt worden. Diese werden später gesondert besprochen werden (vgl. S. 81ff.).

Hier sei nur hervorgehoben, daß diese Versuche zeigten, daß die Kohlensäure sehr leicht in die Blutzellen eindringt und in ihnen chemische Veränderungen hervorruft. Daß Kohlensäure leicht die Wände tierischer Zellen und die Umhüllungsmembranen tierischer Gewebe durchdringt, hat in speziellen Versuchen Overton<sup>1)</sup> an Frostmuskeln gezeigt. Auch hier machte sich ihr Eindringen kenntlich durch chemische Wirkungen. Frochsartorien, die in isosmotische Lösungen von Kochsalz und Natrium bicarbonicum einerseits unter Sättigung dieser mit Kohlensäure, andererseits ohne diese gebracht wurden, nahmen in ersteren weit mehr an Gewicht zu als in letzteren, ja sie nahmen in den Kohlensäurelösungen an Gewicht zu, wo sie ohne die  $\text{CO}_2$  an Gewicht verloren hätten.

Dies ist nur dadurch zu deuten, daß die eindringende Kohlensäure unter Zerlegung der vorhandenen Alkaliphosphate lockere Verbindungen einging, wodurch der osmotische Druck der Muskeln wuchs. Möglicherweise wirkte in demselben Sinne eine Abspaltung von Elektrolyten von den Muskelproteinen.

Bezüglich der Kohlensäurebindung seitens der Körperbestandteile kann als allgemeines, für alle Körperflüssigkeiten und für das Zellprotoplasma gültiges Resultat ausgesprochen werden, daß das Verhalten der Kohlensäure dem gleich ist, wie es sich nach dem Massenwirkungsgesetz gestaltet, wenn Salze schwacher Säuren miteinander oder mit schwachen Säuren sich ins Gleichgewicht setzen. Die hier zutreffenden Verhältnisse sind z. B. für Natriummono- und Natriumbiphosphat, ferner für Natriumbiphosphat und

<sup>1)</sup> E. Overton, Beiträge zur allgemeinen Muskel- und Nervenphysiologie. Archiv f. d. ges. Physiol. **92**, 115 (1902).

Kohlensäure<sup>1)</sup>, sowie für Natriumbicarbonat und Kohlensäure<sup>2)</sup> untersucht worden.

In den Körperflüssigkeiten spielen die Phosphate quantitativ eine zu geringe Rolle um praktisch ins Gewicht zu fallen, hier kommt im wesentlichen die Beziehung zwischen  $\text{H}_2\text{CO}_3$  und  $\text{NaHCO}_3$  in Betracht. Für die Körperzellen jedoch muß auch das Verhältnis von  $\text{H}_2\text{CO}_3$  und  $\text{K}_2\text{HPO}_4$  von Bedeutung sein. In beiden Fällen jedoch kommen als weiterer Faktor die Eiweißkörper hinzu. Bei ihnen als „amphoterer Elektrolyten“ (nach Bredig)<sup>3)</sup> liegen die Verhältnisse komplizierter. Sie haben aber, da sie wenig dissoziiert sind und angesichts ihres großen Molekulargewichtes in der Norm eine geringere Wichtigkeit; sie können aber unter pathologischen Bedingungen, die mit Kohlensäureanhäufung einhergehen, bedeutsam werden.

Die Bedeutung der verwickelten Bindung der Kohlensäure im Körper konnte erst von dem Moment an vollkommen erkannt werden, wo man sich gezwungen sah, die ältere Anschauung, daß die Körperflüssigkeiten alkalisch reagieren, zu verlassen.

Durch Benutzung verschiedener kohlensäureempfindlicher Indikatoren konnten Friedenthal<sup>4)</sup> und v. Szily und Friedenthal<sup>5)</sup> zeigen, daß das Blutserum annähernd neutral bis ganz schwach alkalisch reagiert. Die Berechnung auf den HO-Ionengehalt betrug bei letzteren Autoren weniger als  $5 \times 10^{-5}$ .

Noch geringere Alkalescenzwerte ergaben sich, als zuerst von Höber<sup>6)</sup> sowie gleichzeitig mit ihm von Farkas<sup>7)</sup> und später von P. Fraenckel<sup>8)</sup> der HO-Ionengehalt elektrometrisch unter Benutzung von H-Konzentrationsketten bestimmt wurde. Er fand sich hier nur zu  $1-3 \times 10^{-7}$ . Noch etwas niedriger finden ihn Hasselbalch und Lundsgaard<sup>9)</sup> mittels einer von Hasselbalch<sup>10)</sup> angegebenen zweckmäßigen Änderung des elektrometrischen Verfahrens, nämlich zu  $0,44 \times 10^{-7}$  bei Körpertemperatur und 40 mm  $\text{CO}_2$ -Spannung (für defibriniertes Ochsenblut). Dieser letztere Wert dürfte als der zuverlässigste anzusehen sein.

Diese annähernd neutrale Reaktion beruht auf dem Zusammenwirken der Kohlensäure und der im Serum gelösten Elektrolyten, sowie der Eiweißkörper. Dadurch wird aber nicht nur eine neutrale Reaktion hergestellt, vielmehr auch eine erhebliche „Resistenz gegen Reaktionsverschiebungen“ zustande gebracht. Das zeigt das Verhalten der HO-Ionenkonzentration bei Zuständen sog. Acidose,

<sup>1)</sup> Soxhlet, Journ. f. prakt. Chemie, N. F. 4 (1872).

<sup>2)</sup> Hans Friedenthal, Über die Reaktion des Blutserums usw. Zeitschr. f. allgem. Physiol. 1, 56 (1902).

<sup>3)</sup> Bredig, Anorganische Fermente. Leipzig 1901, S. 16. — Vgl. auch: Spiro u. Pemsel, Zeitschr. f. physiol. Chemie 26, 233 (1898); und J. Sjöqvist, Skand. Archiv f. Physiol. 5, 278 (1895).

<sup>4)</sup> H. Friedenthal, Über die Reaktion des Blutserums der Wirbeltiere und die Reaktion der lebenden Substanz im allgemeinen. Zeitschr. f. allgem. Physiol. 4 (1904).

<sup>5)</sup> Paul v. Szily u. H. Friedenthal, Über Reaktionsbestimmungen im natürlichen Serum usw. Verhandl. d. physiol. Ges. zu Berlin 1902/03. Archiv f. (Anat. u.) Physiol. 1903, 550.

<sup>6)</sup> R. Höber, Über die Hydroxylionen des Blutes. Archiv f. d. ges. Physiol. 99, 572 (1903).

<sup>7)</sup> G. Farkas, Über die Konzentration der Hydroxylionen im Blutserum. Archiv f. (Anat. u.) Physiol., Suppl., 517 (1903).

<sup>8)</sup> P. Fraenckel, Eine neue Methode zur Bestimmung der Reaktion des Blutes. Archiv f. d. ges. Physiol. 96, 601 (1903).

<sup>9)</sup> K. A. Hasselbalch u. Chr. Lundsgaard, Elektrometrische Reaktionsbestimmung des Blutes usw. Biochem. Zeitschr. 38, 77 (1912).

<sup>10)</sup> K. A. Hasselbalch, Elektrometrische Reaktionsbestimmung kohlensäurehaltiger Flüssigkeiten. Biochem. Zeitschr. 30, 317 (1910). — Vgl. auch: L. Michaelis und W. Davidoff: Method. u. Sachliches z. elektrom. Bestimmung d. Blutalkalescenz. Ebenda. 46, 131 (1912) und L. Michaelis: Die Wasserstoffionenkonzentration. Monographien aus d. Gesamtgeb. d. Physiol. Berlin 1914.



wo trotz des Vorhandenseins zum Teil erheblicher Mengen pathologischer Säuren im Blute die  $\text{HO}^-$ -Ionenkonzentration nicht deutlich geändert ist. Das geht auch aus den Bestimmungen von v. Szily und Friedenthal *in vitro* hervor. Um eine gleiche Reaktionsänderung wie bei Wasser hervorzubringen, mußte bei Rinderserum die 40—70fache Menge Alkali und die 327—387fache Menge Säure hinzugefügt werden.

Die komplizierte Bindung, in der sich die Kohlensäure im Blute befindet, stellt also eine neutrale Reaktion im tierischen Organismus her und gewährleistet deren Aufrechterhaltung, die für den normalen Ablauf der Körperfunktionen notwendig ist.

In neuester Zeit hat Henderson<sup>1)</sup> besonders eingehend auf Grund der vorhandenen Literatur und eigener, mit Spiro ausgeführter Versuche<sup>2)</sup> diese Frage zusammenfassend behandelt. Er hat unter Berücksichtigung der Temperatur, des Druckes, der Konzentration der reagierenden Substanzen zunächst für ein einphasisches System, in welchem, analog den Verhältnissen im Körper, Kohlensäure und Natriumbicarbonat, Mono- und Dinatriumphosphat aufeinander wirken, auf Grund der Entwicklung von Gleichgewichtsformeln gezeigt, daß die Fähigkeit, die neutrale Reaktion zu wahren, gerade durch solche Systeme besonders vollkommen ermöglicht wird<sup>3)</sup>.

Auch die im Organismus bestehenden Verhältnisse, bei denen es sich um mehrphasische Systeme handelt, indem neben der Phase wahrer Lösung kolloide Phasen, und zwar Hydrogele und Hydrosole, vorhanden sind, hat Henderson erörtert. In Übereinstimmung mit Anschauungen, die aus älteren, am Blut ausgeführten Versuchen abgeleitet waren, kommt auch Henderson zu dem Schlusse, daß die Bedeutung der kolloidalen Phasen darin zu sehen sei, daß sie die Wirksamkeit der wahren Lösungen hinsichtlich der Neutralerhaltung der Reaktion der Körpersäfte und Gewebe noch steigern bzw. sichern. Die kolloidalen Phasen kommen erst in zweiter Linie in Betracht, sie stellen Reservebildungen dar, die dadurch der Basen-Säuregleichgewichtserhaltung dienen, daß je nach Bedarf Elektrolyten von ihnen aufgenommen oder abgegeben werden.

Nach Henderson ist die Regulation des Basen-Säuregleichgewichtes derart, daß bei Körpertemperatur

$$(\overset{+}{\text{H}}) = 0,4 \times 10^{-7} \quad \text{und} \quad (\text{OH}^-) = 7,2 \times 10^{-7}$$

ist.

Außer der möglichst zweckmäßigen Gestaltung des chemischen Systems wird einer Störung des Basen-Säuregleichgewichtes noch durch zwei Hilfsmittel vorgebeugt. Erstens dadurch, daß die Kohlensäurespannung im Körper durch eine Art Autoregulation, nämlich durch die Wirkung, die sie auf die Atmungstätigkeit ausübt (vgl. S. 88ff.), konstant erhalten wird, sodann dadurch, daß ein etwaiger Überschuß an Elektrolyten (Kationen) im Blute durch gesteigerte Nierenfunktion entfernt wird. Auf diese Weise wird erreicht, daß selbst sehr erhebliche Schwankungen in der Menge der an der Aufrechterhaltung der Neutralität beteiligten Komponenten vorkommen können, ohne daß eine wesentliche Änderung in dem Verhalten der oben angegebenen Werte für die  $\overset{+}{\text{H}}$ - und  $\text{OH}^-$ -Ionenkonzentrationen hervorgebracht wird. —

Eine Ansammlung von Kohlensäure im Körper führt danach zu Änderungen im chemischen Verhalten der Körpersäfte und des Protoplasmas, Änderungen, die in einer anderen Bindung von Elektrolyten und in einer anderen Vereinigung zwischen Elektrolyten und Kolloiden bestehen und die sich funktionell in Abweichungen des Stoffwechsels kundgeben, die aber bei Einwirkung mäßiger Kohlensäuremengen und nicht zu langer Kohlen-

<sup>1)</sup> J. L. Henderson, Das Gleichgewicht zwischen Basen und Säuren im tierischen Organismus. *Ergebnisse d. Physiol.* **8**, 254 (1909).

<sup>2)</sup> J. L. Henderson u. K. Spiro, Zur Kenntnis des Ionengleichgewichtes im Organismus. II. Teil. *Biochem. Zeitschr.* **15**, 114 (1908).

<sup>3)</sup> Vgl. auch: K. A. Hasselbalch u. Chr. Lundsgaard, l. c.

säureanhäufung durch die Regulationsmechanismen des Körpers unschädlich gemacht werden. Überschreitet die Kohlensäurekonzentration im Körper ein gewisses Maß, so bleibt es nicht bei den Veränderungen des chemischen Aufbaues, vielmehr bilden sich nun größere anatomische Veränderungen aus, die die Eiweißkörper betreffen und wohl in Parallele zu setzen sind mit denjenigen, welche Eiweiße durch Kohlensäure *in vitro* erfahren. Bei der Behandlung niedrigster Lebewesen (Amöben) mit Kohlensäure und an Flimmerzellen lassen sich die Umwandlungen des Protoplasmaeiweißes, nach Beobachtungen Kühnes<sup>1)</sup> u. a. direkt mikroskopisch wahrnehmen.

In Veränderungen des Protoplasmas muß auch die Ursache für den von Godlewski<sup>2)</sup> erhobenen Befund gesucht werden, daß die Entwicklung von Froscheiern in Kohlensäure sistiert, und zwar schneller als bei Sauerstoffmangel. Bei längerem Verbleiben in CO<sub>2</sub> sterben die Eier ab.

## 2. Wirkung der Kohlensäure auf Enzyme.

Daß die Kohlensäure einen Einfluß auf die enzymatischen Prozesse äußere, gab zuerst Nasse<sup>3)</sup> an. Er fand, daß sowohl die Inversion von Rohrzucker, wie auch die Verzuckerung des Glykogens durch Ptyalin durch Kohlensäure gefördert werden. Baswitz<sup>4)</sup> stellte dann fest, daß die Verzuckerung verschiedener Stärkearten durch Pflanzendiastase in verschiedener Weise durch Kohlensäure beeinflusst werde, indem z. B. Mais- und Reisstärke bei Gegenwart von Kohlensäure weit stärker verzuckert wurden, als ohne diese, daß dagegen dieser Effekt bei Weizenstärke nicht eintrat. Differierende Ergebnisse — teils fördernde, teils hemmende — erzielten noch einige spätere Untersucher<sup>5)</sup>, bis Schierbeck durch eingehende Versuche den Grund dieser Differenzen feststellte und zeigte, wann die Kohlensäure auf den fermentativen Abbau günstig, wann ungünstig wirkt.

Schierbeck untersuchte zunächst diastatische Fermente, und zwar den Einfluß von Ptyalin auf Stärke, die Spaltung von Rohrzucker durch Hefe, Stärkespaltung durch Pankreasauszug. Dabei stellte er fest, daß — in Übereinstimmung mit einer Hypothese von Soxhlet<sup>6)</sup> — die Reaktion der Lösung maßgebend für die Wirkung der Kohlensäure ist; sie fördert die Fermentwirkung in alkalischen oder neutralen Lösungen, sie hemmt sie in sauren. Diese differente Wirkung erklärt sich daraus, daß schwach saure Reaktion am günstigsten ist für die Wirksamkeit dieser Fermente. Daher begünstigt oder schädigt die Kohlensäure den Fermentprozeß, je nachdem sie, in ihrer Eigenschaft als Säure, die Reaktion dem Optimum nähert (bei alkalischen Lösungen) oder von ihm entfernt (bei sauren). Eine Bestätigung der Schierbeckschen Versuche lieferten analog ausgeführte von Mohr<sup>7)</sup>.

Ganz ebenso verhält sich die Kohlensäure gegenüber dem tryptischen

<sup>1)</sup> W. Kühne, Untersuchungen über das Protoplasma und die Kontraktilität, S. 28—53.

<sup>2)</sup> E. Godlewski jun., Die Einwirkung des Sauerstoffs auf die Entwicklung von *Rana temp.* usw. Archiv f. Entwicklungsmechanik **11**, 585 (1901).

<sup>3)</sup> O. Nasse, Fermentprozesse unter dem Einfluß von Gasen. Archiv f. d. ges. Physiol. **15**, 471 (1877).

<sup>4)</sup> Baswitz, Ber. d. deutsch. chem. Ges. **1879**, 1827.

<sup>5)</sup> Literatur bei H. P. Schierbeck, Über den Einfluß der Kohlensäure auf die diastatischen und peptonbildenden Fermente usw. Skand. Archiv f. Physiol. **3**, 344 (1892).

<sup>6)</sup> Soxhlet, Zeitschr. d. Vereins f. Rübenzuckerindustrie **31**, 656 (1881).

<sup>7)</sup> O. Mohr, Über den Einfluß der Kohlensäure auf die Diastasewirkung. Ber. d. deutsch. chem. Ges. **35**, 1024 (1902).

Ferment: in alkalischer Lösung vermehrt sie, in saurer (schwach milchsaurer) Lösung beschränkt sie die Eiweißverdauung durch Trypsin.

Dabei übt sie scheinbar keinen Einfluß auf das Ferment selbst aus. Denn nach ihrer Entfernung aus der Lösung fällt der schädliche bzw. günstige Einfluß auf die fermentative Fähigkeit fort, die sich wie vor der Behandlung mit Kohlensäure verhält.

Anders ist der Effekt, den Kohlensäure auf das peptische Ferment ausübt. Hier wiesen Langley und Edkins<sup>1)</sup> nach, daß eine Schädigung des Pepsins eintritt derart, daß eine teilweise Zerstörung desselben angenommen werden müsse. Schierbeck bestätigte dies und zeigte weiter, daß schon 5—10 proz. Kohlensäuremischungen diese Wirkung ausüben. Nach Entfernung der Kohlensäure kehrt die frühere Verdauungskraft nicht zurück. — Die Gegenwart von schon wenig Pepton hebt die zerstörende Wirkung der Kohlensäure auf das Pepsin auf. Auch Laqueur und Brüneke<sup>2)</sup> geben an, daß Kohlensäure die Verdauung von Casein durch Pepsin schädigt, jedoch soll dies nur in unbedeutendem Maße der Fall sein. Steigt der Kohlensäuredruck, so nimmt die schädigende Wirkung ab, bis sie bei 10 Atmosphären nicht mehr nachweisbar ist.

Nur E. Mann<sup>3)</sup> hat eine Zunahme der peptischen Verdauung bei Durchleitung von CO<sub>2</sub> gefunden, gegenüber der bei Durchleitung von Luft. Durch die Gasdurchleitungen wurden die Verdauungsproben in Bewegung gesetzt. Es ist aber bekannt, daß Schütteln auf die Enzymwirkung von Einfluß ist; vielleicht erklären sich Manns Versuche, worauf Laqueur und Brüneke hinweisen, durch ungleich starke Bewegung des Eiweißmaterials in den Kohlensäure- bzw. Luftversuchen.

Auch die Eiweißspaltung bei der Autolyse wird durch Kohlensäure beeinflusst. Bellazzi<sup>4)</sup> und Yoshimoto<sup>5)</sup> stellten fest, daß reine Kohlensäure den autolytischen Eiweißabbau steigert, Laqueur<sup>6)</sup> ermittelte dann, daß Luft-Kohlensäuregemische ebenso wirken und daß selbst schon 5 proz. Kohlensäure, also eine CO<sub>2</sub>-Konzentration, die im lebenden Körper vorhanden ist, die Autolyse begünstigt. Mit steigender Kohlensäurekonzentration steigert sich der Effekt zu einem Optimum, jenseits dessen er wieder sinkt. — Nach Laqueur soll die saure Natur der CO<sub>2</sub> zwar an der fördernden Wirkung beteiligt sein, jedoch soll dazu noch ein spezifisches Moment kommen, da andere Säuren *ceteris paribus* weniger energisch wirken sollen, als die Kohlensäure.

Pflanzenkatalase wird nach Freedericksz<sup>7)</sup> und Begemann<sup>8)</sup>, nach ersterem auch Leberkatalase durch Kohlensäure in ihrer Wirkung gehemmt.

### 3. Die Wirkung der Kohlensäure auf niedrigste Lebewesen.

Es liegt außerhalb des Planes der gestellten Aufgabe, die Wirkung der Kohlensäure auf Spalt-, Sproß- und Schimmelpilze zu besprechen. Es bestehen hier mannigfache Beziehungen, besonders zu den Gärungspilzen, die aber nicht pharmakologischer Natur sind.

<sup>1)</sup> Langley and Edkins, Pepsinogen and pepsin. Journ. of Physiol. **7**, 371 (1886).

<sup>2)</sup> E. Laqueur u. K. Brüneke, Über den Einfluß von Gasen usw. auf die Trypsin- und Pepsinverdauung. Zeitschr. f. physiol. Chemie **81**, 239 (1912).

<sup>3)</sup> E. Mann, Inaug.-Diss. Erlangen 1897.

<sup>4)</sup> L. Bellazzi, Über die Wirkung einiger Gase auf die Autolyse. Zeitschr. f. physiol. Chemie **57**, 389 (1908).

<sup>5)</sup> S. Yoshimoto, Beiträge zur Kenntnis der Autolyse. Zeitschr. f. physiol. Chemie **58**, 34 (1908).

<sup>6)</sup> E. Laqueur, Über den Einfluß von Gasen auf die Autolyse. Zeitschr. f. physiol. Chemie **79**, 82 (1912).

<sup>7)</sup> W. Freedericksz, Sur le rôle physiologique de la Catalase. Dissert. Genf 1911.

<sup>8)</sup> O. H. K. Begemann, Beitr. zur Kenntnis pflanzl. Oxydationsferm. Pflügers Arch. **161**, 66 (1915).



Nur auf einen Punkt sei hingewiesen, in dem einzelne Bakterienarten eine exzeptionelle Stellung gegenüber der Kohlensäure einnehmen, nämlich darauf, daß von ihnen die Kohlensäure assimiliert und als Nährmaterial benutzt werden kann. Gegenüber der gleichartigen Assimilation grüner Pflanzen zeichnen sich die hier in Betracht kommenden Bakterien dadurch aus, daß sie dazu nicht der Lichtenergie bedürfen. Neben dieser gemeinsamen Eigenschaft zeigen sie allerdings in der Art den Kohlenstoff der Kohlensäure aufzunehmenden Differenzen.

So benutzt diesen der *Bac. pantotrophus* (Kaserer)<sup>1)</sup>, wenn zugleich Wasserstoff vorhanden, den er zu Wasser oxydieren kann. Die Benutzung des C der CO<sub>2</sub> geschieht jedoch nur, wenn keine organische Nahrung zugegen ist. Dagegen vermögen letztere die Nitrit- und Nitratbakterien überhaupt nicht zu verwerten; sie assimilieren nur den C aus Bicarbonaten (Winogradski)<sup>2)</sup> und werden durch die Gegenwart organischen Materiales geschädigt. Andererseits vertragen die von Nathanson<sup>3)</sup> und Beijerinck<sup>4)</sup> untersuchten Schwefelbakterien organische Substanzen, können aber gleichfalls ihren Kohlenstoff nicht ausnutzen, sondern nur den der Kohlensäure.

Ebenso verhält sich das Eisenbakterium: *Spirophyllum ferrugineum* (Lieske)<sup>5)</sup> und auch Wasserstoffbakterien können sich der Kohlensäure als Kohlenstoffquelle bedienen (Kaserer).

Wiederholt ist die Bedeutung der Kohlensäure für Protozoen untersucht worden. Zuerst wohl von Kühne<sup>6)</sup> an Amöben (*Amoeba*, *Actinospharium*, *Myxomyceten*). Er fand, daß sie zu Lähmung der Bewegungen führt, daß das Protoplasma sich trübt, schrumpft, also eine Gerinnung des Eiweißes eintritt. Diese Erscheinungen beobachtet man auch, wenn noch wenig Sauerstoff neben der Kohlensäure vorhanden ist. Durch Auswaschen der CO<sub>2</sub> mit Luft, auch schon mit Wasserstoff, können diese Veränderungen rückgängig gemacht werden.

An den Flimmerzellen von *Anodonta* fand Kühne<sup>7)</sup> dann analog den vorstehenden Befunden ein Sistieren der Flimmerbewegung. Dies ist aber der Effekt hoher Kohlensäurekonzentrationen. Für diese konnte Engelmann<sup>8)</sup> den Befund bestätigen; niedrige Konzentrationen regen jedoch nach seinen Ergebnissen die Flimmerbewegung an den Flimmerzellen der Rachenschleimhaut des Frosches an.

Dementsprechend stellte Nagai<sup>9)</sup> fest, daß die Bewegungen von *Paramaecium* durch wenig Kohlensäure gesteigert, durch viel gelähmt werden. Bei Nagai handelt es sich um Änderungen der geradlinigen galvanotaktischen Schwimmggeschwindigkeit.

Die Reaktion von *Paramaecium* auf Kohlensäure hatte früher schon Jennings<sup>10)</sup> untersucht. Es ergab sich, daß die Kohlensäure — ebenso wie andere Säuren, aber auch in gleicher Weise Alkalien — zu komplizierten Bewegungsvorgängen an diesem Infusorium führt. Dabei häufen sich die Paramazien in den Kohlensäurelösungen an. Ebenso wie sie verhalten sich auch andere Infusorien: *Colpidium*, *Cyclidium*, *Chilomonas*; dagegen tritt keine Anhäufung ein bei: *Euplotas*, *Stylonychia*, *Spirostomum*, *Stentor*, *Euglena* u. a.

<sup>1)</sup> Kaserer, Centralbl. f. Bakt. **15**, 573 (1906).

<sup>2)</sup> Winogradski, Centralbl. f. Bakt. **1**, 243 (1895).

<sup>3)</sup> A. Nathanson, Mitteil. a. d. zool. Stat. zu Neapel **15**, 655 (1901).

<sup>4)</sup> Beijerinck, Centralbl. f. Bakt. **11**, 593 (1904).

<sup>5)</sup> R. Lieske, Pringsheims Jahrbücher **49**, 91 (1911).

<sup>6)</sup> W. Kühne, Untersuchungen über das Protoplasma. S. 52, 68, 90.

<sup>7)</sup> W. Kühne, Über den Einfluß der Gase auf die Flimmerbewegung. Archiv f. mikrosk. Anat. **2**, 372 (1866).

<sup>8)</sup> W. Engelmann, Flimmerbewegung. In: Hermanns Handb. f. Physiol. **1877**, I, 401.

<sup>9)</sup> H. Nagai, Der Einfluß verschiedener Narcotica usw. auf die Schwimmggeschwindigkeit von *Paramaecium*. Zeitschr. f. allgem. Physiol. **6**, 195 (1907).

<sup>10)</sup> H. S. Jennings, Studies on reactions to stimuli in unicellular organisms. II. Amer. Journ. of Physiol. **2**, 311 (1899). — H. S. Jennings and E. M. Moore, dasselbe VIII. Ibid. **6**, 233 (1902).

Es handelt sich hier um chemotaktische Vorgänge, deren Natur Jennings genauer erörtert hat.

Die Wirkung der Kohlensäure auf höhere Wirbellose, bei denen bereits Organe bzw. Organsysteme ausgebildet sind, wird später bei Besprechung des Einflusses der Kohlensäure auf die einzelnen Funktionen erörtert werden.

#### 4. Wirkung der Kohlensäure bei höheren Tieren und beim Menschen.

**A. Lokale Wirkungen.** Die Kohlensäure übt auf Haut und Schleimhäute deutliche Lokalwirkungen aus. Reine  $\text{CO}_2$  auf die Haut des Menschen geblasen bewirkt, wie schon Boussingault<sup>1)</sup> angab, mäßiges Wärmegefühl, dazu gesellen sich Jucken, Stechen, bei längerer Einwirkung Taubheitsgefühl. Dabei läßt sich dann objektiv verminderte Empfindlichkeit feststellen, bis zu vollkommener Anästhesie<sup>2)</sup>. Letztere Wirkung kannte man schon im Altertum, wo zur Erzeugung lokaler Anästhesie Essig und pulverisierter Marmor auf die Haut gebracht wurden.

Auch in Höhlen, in denen Kohlensäure dem Boden entströmt oder in Garkellern macht sich erhöhte Wärmeempfindung bemerkbar. Sie beruht nach Goldscheider<sup>3)</sup> nicht auf der Erweiterung der Hautgefäße, vielmehr auf chemischer Erregung der Hautwärmenerven.

Jedoch haben später Senator und Frankenhäuser<sup>4)</sup> auf physikalische Bedingungen hingewiesen, die die erhöhte Wärmeempfindung bewirken könnten (vgl. S. 119).

Anders wirken Bäder in kohlensäurehaltigem Wasser. Subjektiv entsteht zwar auch Wärmegefühl und Prickeln, aber eine Untersuchung der Sensibilität zeigt, daß die Tastempfindlichkeit gesteigert ist: die Empfindungskreise sind verkleinert, wie v. Basch und Dietl<sup>5)</sup> feststellen konnten. Dabei besteht zugleich Hautrötung, und allmählich bilden sich Änderungen der Körpertemperatur und der Wärmeverteilung aus. Diese werden später (S. 119) besprochen werden.

Da die Kohlensäure von der Haut, dank ihrer großen Diffusionsfähigkeit, schnell resorbiert wird, bewirkt sie weiterhin die gleichen Allgemeinerscheinungen wie bei ihrer Aufnahme durch die Lunge: Steigerung des Atemvolumens (vgl. S. 89)<sup>6)</sup>, Steigerung des Blutdrucks (S. 105) und Abnahme der Pulsfrequenz (S. 107). Dabei geschieht, wie Winternitz<sup>6)</sup> fand, die Resorption im kohlensauren Soolbade schneller und meist auch reichlicher, als im kohlensauren Wasserbade.

Auch auf die kranke Haut wirkt das Kohlensäuregas. Insbesondere sollen nach vielfältigen Berichten torpide Geschwüre größere Tendenz zu Granulationsbildung und zur Heilung zeigen<sup>7)</sup>; sie reinigen sich leichter. Das ist wohl, abgesehen von der gefäß-erweiternden, hyperämisierenden Wirkung auf die antiseptischen Eigenschaften der Kohlensäure zurückzuführen, (die schon Robert Boyle erwähnt), und die ihrerseits mit ihren protoplasmalähmenden Fähigkeiten zusammenhängen.

<sup>1)</sup> A. Boussingault, *Annales de Chim. et de Phys.* **1866**, 381.

<sup>2)</sup> Demarquay, *Compt. rend. de l'Acad. des Sc.* **61**, 166.

<sup>3)</sup> Goldscheider, *Archiv f. (Anat. u.) Physiol.* 1887.

<sup>4)</sup> Senator u. Frankenhäuser, *Therapie d. Gegenwart* **1** (1904).

<sup>5)</sup> v. Basch u. Dietl, *Medizin. Jahrbücher*, Wien 1870.

<sup>6)</sup> H. Winternitz, *Über die Wirkung verschiedener Bäder, insbesondere auf den Gaswechsel*. Halle 1902.

<sup>7)</sup> Literatur findet sich bei Waldenburg, *Die lokale Behandlung der Krankheiten der Atmungsorgane*, 2. Aufl. Berlin 1872.

Wie die Haut werden auch die Schleimhäute durch lokale Kohlensäureapplikation beeinflusst. An Nase, Auge, Rachen kommt es zu sensiblen Reizerscheinungen, denen Hypästhesien folgen. Bei Einatmung in die Luftwege tritt erhöhtes Wärmegefühl in der Brust auf, nach Aufnahme in den Magen macht sich in ihm vermehrte Wärmeempfindung geltend. Bei Einatmung hoher Kohlensäurekonzentrationen treten Glottisverschluß und starke Hustenfälle auf (vgl. hierüber Abschn. „Atmung“ S. 90).

Ein weiterer Effekt lokaler Kohlensäureeinwirkung besteht in einer Anregung der Sekretion. So entsteht Tränenfluß bei Einwirkung auf die Augenbindehaut, vermehrte Abscheidung von Magensaft bei Einführung kohlenensäurehaltiger Flüssigkeiten in den Magen (vgl. hierüber S. 113).

An einem marinen Fische (*Fundulus*) haben J. Loeb und Wasteneys<sup>1)</sup> die Veränderungen studiert, die die Haut und die Kiemen bei Berührung mit kohlenensäuregesättigtem Wasser erfahren. Sie werden weiß und trübe, und die Haut löst sich in Fetzen ab. Es handelt sich um eine Säurewirkung, die ebenso bei Benutzung anderer Säuren eintritt. Zusatz von Neutralsalzen vermindert diese ätzende Wirkung oder hebt sie, bei geeigneten Salzkonzentrationen, auf. — Loeb und Wasteneys beziehen die Giftwirkung der Kohlensäure (bzw. der Säuren überhaupt) auf eine Veränderung der Plasmahautkolloide der Epithelzellen, durch die den Säuren der Eintritt in die Zellen ermöglicht wird.

**B. Die Wirkung der Kohlensäure auf das Blut und ihre Bedeutung<sup>2)</sup>.** Schon sehr frühzeitig ist erkannt worden, daß bei der Behandlung mit Kohlensäure das Blut eigentümliche Veränderungen erfährt, aber mehrere Jahrzehnte dauerte es, bis die Kenntnis dieser Veränderungen soweit vertieft und erweitert wurde, daß man erkannte, worauf sie beruhen, was sie bedeuten, und daß schon so geringe Veränderungen der Kohlensäurespannung, wie sie in der Norm zwischen dem arteriellen und venösen Blut als Folge des Gasaustauschs bestehen, genügen, um sie zu erzeugen.

Sind die Wirkungen der Kohlensäure auf das Blut bei dem normalen Geschehen im Organismus auch scheinbar geringfügig, so ist ihr Effekt, wie sich zeigen wird, doch nach mehreren Richtungen hin wichtig; er wird erheblicher bei allen pathologischen Zuständen, bei denen eine Kohlensäurestauung besteht, am stärksten natürlich bei Steigerung der Kohlensäurespannung durch Zuführung von Kohlensäure von außen.

Die ersten Erfahrungen über den Effekt der Kohlensäure auf das Blut gaben Versuche von Zuntz<sup>3)</sup>, in denen reine Kohlensäure durch Blut hindurchgeleitet wurde. Sie wurden bald darauf bestätigt von Al. Schmidt<sup>4)</sup>, später von L. Frédéricq<sup>5)</sup> und ergaben, daß — mit Lackmus als Indicator bestimmt — die Reaktion des Serums sich stärker alkalisch darstellte als zuvor, und daß das Serum mehr Kohlensäure enthielt, als der Cruor. In der Norm ist umgekehrt der Cruor kohlenensäurereicher als das Serum. — Zuntz nahm an, daß diese Wirkung dadurch zustande komme, daß die Kohlensäure in die Blutzellen eindringe, hier aus den Alkalieweißverbindungen — ebenso wie im Serum — Alkali freimache und daß nun, da in den Blutzellen die Alkalieweiß-

<sup>1)</sup> J. Loeb u. H. Wasteneys: Entgiftung von Säuren durch Salze. *Biochem. Zeitschr.* **39**, 167 (1912).

<sup>2)</sup> Zusammenfassende Darstellungen finden sich bei: H. J. Hamburger, *Osmotischer Druck und Ionenlehre*. Wiesbaden 1902. — A. Loewy in: v. Korányi-Richters *Handbuch: „Physikalische Chemie und Medizin“* Bd. I (Leipzig 1907) und in Oppenheimers *Handbuch der Biochemie* **4**, 1 (Jena 1911).

<sup>3)</sup> N. Zuntz, Über den Einfluß des Partiardruckes der Kohlensäure auf die Verteilung dieses Gases im Blute. *Centralbl. f. d. med. Wissensch.* 1867 u. Inaug.-Diss. Bonn 1868.

<sup>4)</sup> Al. Schmidt, *Verhandl. d. kgl. sächs. Ges. d. Wissensch.* **19** (1867).

<sup>5)</sup> L. Frédéricq, *Recherches sur la constitution du plasma sanguin*. Gand 1878.



verbindungen in höherer Konzentration vorhanden sind als im Serum, kohlen-saures Alkali in das Serum übertrete.

Spätere, schon zu der Zeit ausgeführte Untersuchungen, zu der die van 't Hoff-Arrheniusschen Anschauungen über die Natur der Lösungen maßgebend waren, zeigten jedoch, daß die von Zuntz festgestellten Erscheinungen auf Ionenwanderungen zurückgeführt werden müssen. Bei diesen kann es sich nie um eine einseitige Wanderung eines Ions handeln, vielmehr müssen zur Aufrechterhaltung der Elektroneutralität gleichzeitig Wanderungen von äquivalenten Mengen von gleichnamigen Ionen in entgegengesetzter Richtung vor sich gehen.

In diesem Sinne sprechen besonders Versuche von Gürber<sup>1)</sup>, Köppe<sup>2)</sup>, Hamburger<sup>3)</sup>, Petry<sup>4)</sup>, Höber<sup>5)</sup>. Danach sind die Blutzellen leicht für Anionen durchgängig; in bezug auf ihre Durchgängigkeit für Kationen sind die Meinungen noch geteilt. Jedoch ist diese sicher gering und zweiwertige Kationen scheinen gar nicht einzudringen.

Auch darüber, wie sich der Vorgang im einzelnen gestaltet, herrscht noch keine Übereinstimmung<sup>6)</sup>. Im Prinzip handelt es sich nach der Annahme der Mehrzahl der Autoren darum, daß durch die bei der Kohlensäureaufnahme ins Blut eintretende Steigerung der Kohlensäurekonzentration im Plasma einerseits Chlornatrium gespalten wird; die Na<sup>+</sup>-Ionen werden gebunden durch CO<sub>3</sub>''-Ionen, während die H<sup>+</sup>-Ionen zugleich mit der entsprechenden Menge Cl<sup>-</sup>-Ionen in die Blutzellen einzudringen befähigt werden.

Andererseits wirkt die Kohlensäure auf die Alkalieweißverbindungen im Plasma und in den Blutzellen zerlegend ein unter Bildung von kohlen-saurem Alkali<sup>7)</sup>. Nun ist aber der Gehalt an Eiweißalkali in den Blutzellen höher als im Plasma. Es wird deshalb unter der Kohlensäureeinwirkung die Konzentration an kohlen-saurem Alkali in den Blutzellen höher werden als im Plasma<sup>7)</sup>, und nun wird eine Wanderung von CO<sub>3</sub>''-Ionen ins Plasma und dafür eine solche von Cl<sup>-</sup>-Ionen in die Blutzellen erfolgen<sup>8)</sup>.

Durch diese Vorgänge muß das Plasma chlorärmer werden und stärker alkalisch in dem Sinne, daß es mehr kohlen-saures Alkali enthält. Letzteres kommt nach dem Gesagten auf zweifache Weise zustande. Erstens dadurch, daß mehr Kationen zur Bindung der dem Plasma zugeführten Kohlensäure-

<sup>1)</sup> A. Gürber, Verhandl. d. phys.-med. Ges. zu Würzburg 1895.

<sup>2)</sup> H. Köppe, Der osmotische Druck als Ursache des Stoffaustausches usw. Archiv f. d. ges. Physiol. **67** (1897) und: Physikalische Chemie in der Medizin. Wien 1900.

<sup>3)</sup> H. J. Hamburger, Osmotischer Druck und Ionenlehre usw. Wiesbaden 1902.

<sup>4)</sup> E. Petry, Über die Verteilung der Kohlensäure im Blut. Beiträge z. chem. Physiol. u. Pathol. **3**, 247 (1903).

<sup>5)</sup> R. Höber, Weitere Mitteilungen über Ionenpermeabilität bei Blutkörperchen. Archiv f. d. ges. Physiol. **102**, 196 (1904). — Vgl. dazu: M. Oker-Blom, Das Blut in physikalisch-chemischer Beziehung. In: Korányi-Richters Handbuch: Physikal. Chemie und Medizin Bd. I, S. 287 (1907).

<sup>6)</sup> R. Höber, Resorption und Kataphorese. Archiv f. d. ges. Physiol. **101** (1904).

<sup>7)</sup> A. Loewy u. N. Zuntz, Über die Bindung der Alkalien in Serum und Blutkörperchen. Archiv f. d. ges. Physiol. **58**, 511 (1894). — Gürber, l. c. — Hamburger, Archiv f. (Anat. u.) Physiol. **1898**, 1. — P. Rona und P. György. Biochem. Zeitschr. Bd. **56**, 416 (1913).

<sup>8)</sup> Nach Rohonyi und Lóránt (Kolloidchem. Beihefte VIII S. 377, 1918) tritt auch noch Zerstörung der roten Blutzellen, also im hämolysierten Blute, die Zunahme der Alkaleszenz nach Kohlensäureeinleitung hervor, wie im normalen. Rohonyi und Lóránt führen deshalb die Wirkungen, die das CO<sub>2</sub> auf die roten Blutzellen ausübt, auf eine spezifische Eigenschaft ihrer Eiweiße zurück, indem diese nach Sättigung mit CO<sub>2</sub> Chlornatrium zu zersetzen und das Chlorion zu binden vermögen, was eine Steigerung der Alkaleszenz zur Folge hat.

ionen freigemacht werden, sodann durch die gleichartige Wirkung derjenigen Kohlensäuremengen bzw.  $\text{CO}''$ -Ionen, die aus den Blutzellen ins Plasma zurücktreten.

Letzteres Moment führt aber zugleich in anderer Weise, nämlich durch zunehmende Konzentrierung des Plasmas, die auf einem sogleich zu besprechenden Wege zustande kommt, zu einer Steigerung der Konzentration der Kationen im Plasma.

Die Zunahme des kohlensauren Alkalis des Blutes hat für das Blut denselben Effekt, der schon bei der allgemeinen Wirkung der Kohlensäure auf das Protoplasma besprochen wurde. Es wird dadurch ein plötzliches stärkeres Ansteigen der Kohlensäurespannung im Blute verhindert, diese vielmehr auf einem möglichst niedrigen Niveau gehalten. —

Auf die Wanderung der Kohlensäure aus den Blutzellen in das Blutplasma, die bei Aufnahme von Kohlensäure ins Blut eintritt, muß zugleich ein weiterer Effekt zurückgeführt werden, nämlich der soeben schon erwähnte, daß der Wassergehalt des Plasmas vermindert wird, sein Gehalt an festen Bestandteilen dagegen sich erhöht. Das ist für alle organischen Bestandteile des Plasmas gezeigt worden<sup>1)</sup>. Dieser Effekt kommt dadurch zustande, daß für je ein aus den Blutzellen ins Plasma eintretendes zweiwertiges  $\text{CO}''$ -Ion zwei einwertige  $\text{Cl}'$ -Ionen in sie eintreten müssen. Da aber, unabhängig von der Wertigkeit, jedes Ion den gleichen osmotischen Druck besitzt, muß die osmotische Kraft der Blutzellen zunehmen. Zugleich muß die des Serums abnehmen. Infolge der gesteigerten osmotischen Kraft der Blutzellen kommt es zu einem Wassereintritt in sie, sie quellen. Ihre Volumenvergrößerung hat zuerst v. Limbeck<sup>2)</sup> festgestellt.

Die Wirkungen, die eine Zunahme der Kohlensäure im Plasma auf die Blutzellen äußert, muß sich natürlich auch an den Organzellen, die mit kohlensäurereichem Blut in Berührung kommen, geltend machen. Dementsprechend fand Hamburger<sup>3)</sup> nicht nur eine Volumenzunahme von Leber-, Milz-, Nierenzellen, die er mit Kohlensäure in Berührung brachte, sondern auch ein Anschwellen der Nieren, die mit säureversetztem Blut durchströmt wurden. — Hamburger nimmt auch hierfür eine — für die Blutzellen ja erwiesene — Zersetzung von Eiweißalkaliverbindungen in den Gewebszellen, als Ursache an.

Auf die dadurch zustande kommende Veränderung des Eiweißmoleküls führt er die unter pathologischen Verhältnissen häufig zu beobachtende sog. „trübe Schwellung“ der Organe zurück<sup>4)</sup>.

Mit der gesteigerten osmotischen Kraft hängt die weitere Tatsache zusammen, daß die Resistenz der Blutzellen eines mit Kohlensäure behandelten Blutes abgenommen hat; sie geben ihren Farbstoff schon in höher als normal konzentrierten Salzlösungen ab.

Bei längerer Einwirkung hoher Kohlensäurekonzentrationen kommt es schließlich zu Hämoglobinaustritt aus den Zellen, also zur Zerstörung der Blutzellenstromata<sup>5)</sup>. Benutzt man kernhaltige Blutzellen, z. B. von Vögeln, so zeigt sich, daß die Blutzellenkerne intakt bleiben. Sie sind also gegen die Kohlensäure weit widerstandsfähiger.

<sup>1)</sup> H. J. Hamburger, Osmotischer Druck und Ionenlehre usw. Wiesbaden 1902.

<sup>2)</sup> v. Limbeck, Über den Einfluß des respiratorischen Gaswechsels auf die roten Blutkörperchen. Archiv f. experim. Pathol. u. Pharmacol. **35**, 309 (1895).

<sup>3)</sup> H. J. Hamburger, Osmotischer Druck und Ionenlehre usw. **2**, 419; **3**, 53.

<sup>4)</sup> H. J. Hamburger, Osmotischer Druck und Ionenlehre usw. **3**, 49.

<sup>5)</sup> v. Magyary-Kossa, Die Einwirkung der Kohlensäure auf das Blut und die Verteilung der roten Blutkörperchen. Arch. intern. de Pharmacodyn. **21**, 41 (1911).

Besonders schnell tritt Hämolyse an Blutzellen auf, auf welche Kohlensäure nach Behandlung mit fettsauren Alkalien oder gallensauren Salzen einwirkt<sup>1)</sup>.

Dabei wirkt die Kohlensäure auch auf das Hämoglobin selbst verändernd ein; das Blut wird bräunlich, es tritt spektroskopisch ein dem Methämoglobinstreifen ähnlicher Streifen im Rot auf. Diese Wirkung ist als eine Säurewirkung zu betrachten, da sie ebenso auch durch andere Säuren hervorgerufen wird. Das entstehende Hämoglobinderivat soll übrigens nach Harnack<sup>2)</sup> nicht Methämoglobin sein, sondern Acidhämoglobin.

Ein weiterer Effekt, der mit der Massenwirkung hochkonzentrierter Kohlensäure auf den Inhalt der Blutzellen zusammenhängt, ist der Übertritt von Phosphorsäure ins Plasma, den v. Magyary-Kossa<sup>3)</sup> bei Kaninchen, bei denen eine länger dauernde heftige Dyspnoe erzeugt war, feststellte. Das Plasma war weit phosphorreicher als normal. Aber diese Wirkung der Kohlensäure auf die Mobilisierung der Phosphate erschöpft sich nicht an den Blutzellen. Sie muß auch an anderen Körperzellen sich geltend machen, von denen Phosphor an das Blut abgegeben wird. Denn nicht nur das Blutplasma, sondern auch das Gesamtblut ist reicher an Phosphor als normal. In Versuchen von Magyary-Kossa war sein Phosphorgehalt bis zu 116% über die Norm gesteigert. Welche Gewebe hier in Frage kommen (Knochengewebe?) ist unentschieden.

Im Zusammenhang mit der Zunahme der Blutphosphorsäure sieht man nun eine gesteigerte Phosphorauscheidung im Harn auftreten. Es kommen also Änderungen im Mineralstoffwechsel zustande. Auf diese wird in Abschnitt H, S. 117 eingegangen werden.

Ferner aus den vorstehend mitgeteilten Wirkungen sich ergebende Folgen sind: eine Zunahme der molekularen Konzentration<sup>4)</sup> des Gesamtblutes und des Blutserums, eine Steigerung des Refraktionskoeffizienten des Serums<sup>5)</sup>. Letztere Steigerung ist nach Korányi und Bence erheblich, als dem Wasserübertritt vom Plasma in die Blutzellen entspricht. Es müssen also aus den Blutzellen feste Bestandteile ins Plasma gelangen. Da aber, wie dieselben Autoren angeben, die elektrische Leitfähigkeit des Serums nahezu unverändert bleibt, könnte es sich im wesentlichen nur um Nichtelektrolyte handeln.

Auch die Viscosität des Blutes steigt bei Kohlensäuredurchleitung durch Blut, nicht aber nach Versuchen von Korányi und Bence<sup>6)</sup> die des Serums. Die Ursache der Viscositätssteigerung muß also in den Blutzellen gelegen sein. Sie beruht im wesentlichen — nicht ausschließlich — auf der Volumzunahme des einzelnen Blutkörperchens.

Weitere Versuche haben nun gezeigt, daß die Wirkungen der Kohlensäure auf Blut nicht nur extra corpus zustande kommen, sondern in mehr oder weniger erheblichem Maße bei Krankheitszuständen zu konstatieren sind, die

<sup>1)</sup> Patzschke und Jandas: Zeitschr. f. Immunitätsforschung 28 (1919).

<sup>2)</sup> E. Harnack, Über die Einwirkung des Schwefelwasserstoffes und der Säuren auf den Blutfarbstoff. Zeitschr. f. physiol. Chemie 26, 558 (1899).

<sup>3)</sup> v. Magyary-Kossa, Die Einwirkung der Kohlensäure auf das Blut und die Verteilung der roten Blutkörperchen. Arch. intern. de Pharmacodyn. 21, 41 (1911).

<sup>4)</sup> A. v. Korányi, Physiologische und klinische Untersuchungen über den osmotischen Druck tierischer Flüssigkeiten. Zeitschr. f. klin. Med. 33, 1 (1897).

<sup>5)</sup> A. v. Korányi u. J. Bence, Physikalisch-chemische Untersuchungen über die Wirkung der Kohlensäure auf das Blut. Archiv f. d. ges. Physiol. 110, 513 (1905).

<sup>6)</sup> A. v. Korányi u. Bence, Archiv f. d. ges. Physiol. 110, 524 (1905).



mit einer Kohlensäureansammlung im Blute einhergehen<sup>1)</sup>; ja Hamburger<sup>2)</sup> fand, daß schon die normale Kohlensäurezunahme, die das Blut beim Durchtritt durch die Capillaren erfährt, ganz die gleichen Änderungen des Blutes herbeiführt. Er fand sie bei Vergleich des Carotis- mit dem Jugularisblute.

Die Bedeutung einer Zunahme der Kohlensäuremenge im Capillarblute äußert sich nach mehreren Richtungen.

Was zunächst die physiologische Zunahme in den Capillaren der Körperorgane betrifft, so bewirkt sie durch die vor sich gehende Konzentration des Capillarblutplasmas, daß die Gewebe ihren Bedarf an Nährstoffen leichter entnehmen können, die ihnen ja vom Beginn bis zum Ende der Capillaren in steigender Konzentration geboten werden. Weiter könnte die zunehmende Blutalkalescenz von Einfluß auf den Stoffwechsel sein. Man könnte wenigstens daran denken, daß durch sie die Oxydationsvorgänge begünstigt würden. Darauf deuten wenigstens die Ergebnisse von C. Lehmann<sup>3)</sup> und Loewy<sup>4)</sup> hin, die nach Zufuhr von kohlensaurem Alkali eine Steigerung des Gaswechsels eintreten sahen.

Für den Stoffwechsel bedeutsam ist endlich eine noch nicht berührte Eigenschaft der Blutkohlensäure. Sie betrifft die Sauerstoffzufuhr zu den Geweben.

Wie nämlich Bohr, Hasselbalch und Krogh<sup>5)</sup> fanden, ist der Druck, unter dem die Kohlensäure im Blute steht, die sog. Kohlensäurespannung des Blutes, von erheblichem Einfluß auf die Bindung des Sauerstoffs an das Hämoglobin und damit auf die Menge, in der der Sauerstoff vom Hämoglobin ins Blutplasma übertritt und den Geweben zur Verfügung steht. Je höher der Kohlensäuredruck, um so höher steigt die Dissoziationsspannung des Oxyhämoglobins, d. h. um so weniger Sauerstoff wird bei gleichem Sauerstoffdruck vom Hämoglobin gebunden. Diese Wirkung der Kohlensäure macht sich besonders bei niedrigem Sauerstoffdruck geltend, sehr wenig bei hohem, sie wird sich also wohl im Capillarblut bei der dort herrschenden Sauerstoffspannung von nur 40—50 mm Hg, kaum aber im Lungenblut äußern, dessen Sauerstoffspannung sich mit der in den Lungenalveolen herrschenden ins Gleichgewicht setzt, also etwa 100 mm Hg ausmacht. Demnach wird die Sauerstoffaufnahme seitens des Hämoglobins in den Lungen capillaren nicht wesentlich durch die in den Lungenalveolen herrschende Kohlensäurespannung beeinträchtigt werden, andererseits jedoch in den Körpercapillaren die Sauerstoffspannung des Oxyhämoglobins und damit die im Blutplasma steigen, die Menge des in letzterem enthaltenen Sauerstoffes demnach zunehmen und die Sauerstoffversorgung der Gewebe verbessert werden. Dieser Erfolg muß schon eintreten, wenn die Kohlensäurespannung im Capillarblut die gleiche wäre wie im Lungenblute bzw. wie im Arterienblute; er ist um so ausgeprägter, da ja im Capillarblute die Kohlensäurespannung sich erhöht.

Besonders da wird dieser günstige Effekt hervortreten, wo durch ein Sinken der Sauerstoffspannung in den Körpercapillaren auf abnorm niedrige

<sup>1)</sup> A. v. Koranyi, Physikalische Chemie und Medizin, Bd. 2, S. 51 ff. Leipzig 1908.

<sup>2)</sup> H. J. Hamburger, Osmotischer Druck und Ionenlehre usw. Bd. I, S. 266. Wiesbaden 1902.

<sup>3)</sup> C. Lehmann, Tagebl. d. Magdeburger Naturforscherversamml. 1889.

<sup>4)</sup> A. Loewy, Bemerkungen zur Wirkung der Borpräparate auf den Stoffwechsel. Archiv f. (Anat. u.) Physiol. 1903.

<sup>5)</sup> Chr. Bohr, K. Hasselbalch u. A. Krogh, Über einen in biologischer Beziehung wichtigen Einfluß, den die Kohlensäurespannung des Blutes auf dessen Sauerstoffbindung ausübt. Skand. Archiv f. Physiol. 16 (1904).

Werte der Eintritt von Sauerstoffmangel nahegerückt ist; so bei Atmung sauerstoffarmer oder stark verdünnter Luft, bei starker Muskeltätigkeit.

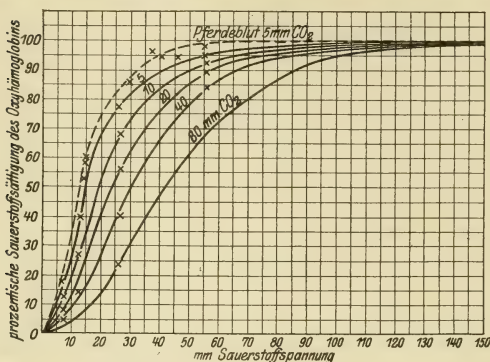


Abb. 1. Verhalten der Dissoziation des Oxyhämoglobins des Hundebluts bei 38° unter wechselnder Kohlensäurespannung (nach Bohr).

Über die quantitativen Beziehungen zwischen Kohlensäurespannung und Grad der Dissoziation des Oxyhämoglobins geben die folgende Abb. 1 und die Tabelle I Aufschluß. Dabei sei bemerkt, daß die Kohlensäurespannung des arteriellen Blutes zwischen 30–40 mm Hg schwankt. Die Kohlensäurespannung des die Capillaren verlassenden muß natürlich, je nach dem Tätigkeitszustande der Organe, die es durchströmt, und der Schnelligkeit des Blutstroms

in weiten Grenzen differieren. Am Mischblut des rechten Herzens bzw. der Lungenarterie fanden sie Falloise<sup>1)</sup> am Hunde, Loewy und v. Schrötter<sup>2)</sup>, Plesch<sup>3)</sup> u. a. Autoren am Menschen zu im Mittel 42,5 mm = 6% einer Atmosphäre.

Tabelle I<sup>4)</sup>.

Sauerstoffspannung mm-Hg	Prozentische Sauerstoffsättigung des Oxyhämoglobins bei einer Kohlensäurespannung von			
	5 mm	10 mm	40 mm	80 mm
5	11,0	7,5	3,0	1,5
10	28,5	20,5	9,0	4,0
20	67,5	54,0	29,5	14,0
40	89,0	84,0	66,5	49,0
80	98,0	97,0	94,5	87,0
150	100,0	100,0	99,5	99,5

Diese Wirkung der Kohlensäure ist nicht für diese spezifisch, vielmehr handelt es sich um eine allgemeine Säurewirkung bzw. um eine Steigerung der H<sup>+</sup>-Ionenkonzentration durch die CO<sub>2</sub>. Das ist zuerst von Barcroft und verschiedenen Mitarbeitern festgestellt worden<sup>5)</sup>. Rona und Ýllo<sup>6)</sup> konnten dann zeigen, daß die Herabsetzung der Sauerstoffaufnahme seitens des Hämoglobins nur bis zu einer bestimmten Acidität ( $p_H$  = ca. 6,0) geht; darüber hinaus nimmt das Hämoglobin bei steigender Wasserstoffionenkonzentration wieder in zunehmendem Maße Sauerstoff auf.

<sup>1)</sup> A. Falloise, Sur la tension des gaz du sang veinaux. Bulletin de l'Acad. Roy. de Belg. 1902.

<sup>2)</sup> A. Loewy u. H. v. Schrötter, Untersuchungen über die Blutzirkulation beim Menschen. Zeitschr. f. experim. Pathol. u. Ther. 1 (1905).

<sup>3)</sup> J. Plesch, Hämodynamische Studien. Zeitschr. f. experim. Pathol. u. Ther. 6 (1909).

<sup>4)</sup> Vgl. A. Loewy, Handb. d. Biochemie 4, I, 49.

<sup>5)</sup> J. Barcroft: The respiratory function of the blood. Cambridge 1914. Die einzelnen Arbeiten sind im Journ. of physiol. veröffentlicht.

<sup>6)</sup> P. Rona und A. Ýllo: Einfluß der H<sup>+</sup>-Ionenkonzentration usw. Biochem. Zeitschr. 76, 187. 1916.

Die Wirkung der Kohlensäure auf das Blut erschöpft sich nicht in dem bisher Gesagten. Wie Hamburger und mehrere seiner Schüler fanden<sup>1)</sup>, werden auch die farblosen Blutzellen durch steigenden Gehalt des Blutes an Kohlensäure teils morphologisch, teils chemisch, teils physiologisch beeinflusst.

Auch die farblosen Zellen — sei es, daß man Aufschwemmungen von Blutleukocyten in Serum, oder die Leukocyten natürlicher oder künstlicher Exsudate benutzt — quellen bei Kohlensäurezufuhr auf. Dabei wird das Serum chlorärmer, aber, da es zugleich Wasser an die Zellen abgibt, konzentrierter in bezug auf seine organischen Bestandteile.

Wahrscheinlich beeinflusst die Menge der Blutkohlensäure auch den Umfang der Phagocytose. Wenigstens konnten Hamburger und Hekma<sup>2)</sup> zeigen, daß Zusatz einer Menge von Säure zum Serum, die nur 5% seines Alkaligehaltes entsprach, bereits die phagocytäre Wirkung herabsetzte. Sie fanden, daß viel weniger Blutzellen Kohlepartikelchen aufgenommen hatten, als normal. — Die Versuche von Hamburger und Hekma sind zwar mit Zitronensäure angestellt; da jedoch die Wirkung der Kohlensäure in allen ihren Äußerungen nur einen Spezialfall der Säurewirkung im allgemeinen darstellt, dürfte auch die Phagocytose von ihr in gleicher Weise beeinflusst werden.

Schließlich sei hingewiesen auf eine Änderung in der Verteilung der Blutzellen im Gefäßsystem bei Kohlensäurestauung infolge heftiger Dyspnoe. Sie wurde von v. Magyary-Kossa<sup>3)</sup> beobachtet und zwar in dem Sinne, daß die Zahl der Erythrocyten in den Capillaren und den Arterien und Venen der Peripherie abnahm, dagegen in den Gefäßen der inneren Organe, speziell der Lungen und in den Hohlvenen, zunahm.

v. Magyary-Kossa bezieht das auf die Änderungen des Blutdruckes, die unter Kohlensäurewirkung zustande kommen und in einem Sinken des Blutdruckes in seinen Versuchen bestanden (vgl. Abschnitt D, S. 108).

Ein weiterer Effekt der Kohlensäure betrifft das Verhalten des Blutzuckers. Durch Versuche Edies<sup>4)</sup> war wahrscheinlich gemacht worden, daß an der bei Asphyxie auftretenden Glykosurie die Kohlensäureansammlung wesentlich beteiligt ist. Das mußte den Gedanken nahelegen, daß sie auch zu einer Steigerung des Blutzuckergehaltes führt. Bestimmungen dieses an kohlen säurevergifteten Kaninchen, die Bang und Stenström<sup>5)</sup> ausführten, ergaben jedoch, daß die Kohlensäure nicht konstant zu Blutzuckerveränderungen führt. In einzelnen Versuchen bewirkt sie Steigerungen des Blutzuckergehaltes, aber diese sind nur unbedeutend, so unbedeutend, daß sie nicht eine eintretende Glykosurie erklären können. Die Blutzuckersteigerung kommt nur bei akuten Vergiftungen, nicht bei langsam fortschreitenden zustande.

Auch auf die Zerstörung des Blutzuckers, die Glykolyse, ist die Kohlensäure von Einfluß. Die Glykolyse bleibt aus oder wird stark vermindert durch starke Verdünnung des Blutes mit Wasser oder mit physiologischer Kochsalzlösung. Rona und Arnheim<sup>6)</sup> konnten nun zeigen, daß diese Wirkung zu-

<sup>1)</sup> Hamburger, Osmotischer Druck usw. 1, 400.

<sup>2)</sup> H. J. Hamburger u. E. Hekma, Quantitative Studien über Phagocytose. III. Biochem. Zeitschr. 9, 275 (1908).

<sup>3)</sup> v. Magyary-Kossa, l. c.

<sup>4)</sup> E. S. Edie, On glycosuria caused by excess of carbon dioxide in the respired air. Biochem. Journ. I, p. 455 (1906).

<sup>5)</sup> J. Bang u. Th. Stenström, Asphyxie und Blutzucker. Biochem. Zeitschr. 50, 436 (1913).

<sup>6)</sup> P. Rona u. F. Arnheim, Beiträge zur Frage der Glykolyse. III. Biochem. Zeitschr. 48, 35 (1913).



stande kommt durch die eintretende Konzentrationsverminderung der Phosphat- und Carbonationen des Blutes.

**C. Wirkung der Kohlensäure auf die Atmung.** Die Wirkung, welche die Kohlensäure auf die Atemtätigkeit ausübt, ist die am längsten und eingehendsten untersuchte. Die ersten hierher gehörigen Untersuchungen knüpften an die Frage an, ob bei der normalen Atmung die sog. automatische Tätigkeit des Atemzentrums im wesentlichen von der Kohlensäure des Blutes oder von der Sauerstoffabnahme, die dieses beim Durchgang durch die Capillaren erfährt, angeregt wird, und welches von beiden Momenten bei der als Dyspnöe sich darstellenden Atmungssteigerung in erster Linie ursächlich beteiligt sei. Die Anschauung von der überwiegenden Wirkung des Sauerstoffmangels vertrat Rosenthal, die entgegengesetzte, die in der Kohlensäure den wirksameren Faktor erblickt, L. Traube<sup>1)</sup>.

Durch zahlreiche Versuche, in denen auf die quantitativen Verhältnisse die nötige Rücksicht genommen wurde, wurde nun erwiesen, daß die letztere Anschauung die zutreffende ist. Als früheste Arbeiten wären hier zu nennen die von Thiry<sup>2)</sup> und von Friedländer und Herter<sup>3)</sup>. Widersprechende Angaben, die später in der Literatur auftauchten, ließen sich auf Mängel in der Versuchsanordnung zurückführen<sup>4)</sup>.

Die im Körper produzierte Kohlensäure stellt bei Körperruhe den wesentlichsten, vielleicht den einzigen auf dem Blutwege dem Atemzentrum zugeführten und in ihm wirksamen Reiz dar, sie allein scheint es also unter physiologischen Bedingungen überall da, wo nicht, wie z. B. bei Muskeltätigkeit<sup>5)</sup> weitere Atemreize erzeugt werden, zu seiner automatischen Tätigkeit anzuregen. Dieser Anschauung von der die Atemtätigkeit beherrschenden Rolle der Kohlensäure gab als erster F. Miescher Ausdruck, ihm schlossen sich später an Zuntz und Loewy, Haldane und dessen Schüler.

Auf die lange Zeit strittige und viel bearbeitete Frage ob die Kohlensäure ihre Wirkung im Atemzentrum selbst ausübt oder peripherisch angreift, kann hier nicht näher eingegangen werden. Im erstem Sinne ist sie, für Säugetiere wenigstens, wohl am eindeutigsten entschieden durch Versuche L. Fredericqs<sup>6)</sup>, der bei „gekreuzter“ Zirkulation zweier Tiere durch künstliche Ventilation des einen bei dem zweiten Apnöe erzeugen konnte.

Winterstein, der für den Frosch die reflektorische Reizung der Atmungsorgane durch die Kohlensäure angegeben hatte (vgl. S. 109) und sie für den Warmblüter für wahrscheinlich gehalten hatte, hat später für letzteren diese Anschauung für unzutreffend erklärt<sup>7)</sup>.

Auch bei dyspnoischen Zuständen muß die Atemsteigerung im wesentlichen auf die Zunahme der Blutkohlensäure bezogen werden. Es ergab sich nämlich, daß die Abnahme des Sauerstoffgehaltes des Blutes, wie man sie bei Dyspnöe findet, nicht genügt, die erheblichen, bei Dyspnöe beobachteten Steigerungen der Atemvolumina zu erklären. Nur exzessiver Sauerstoffmangel wirkt als kräftiger Reiz auf das Atemzentrum<sup>8)</sup>.

<sup>1)</sup> L. Traube, *Gesammelte Beiträge* 1, 282 (1871).

<sup>2)</sup> L. Thiry, *Recueil des travaux de la Soc. allem. de Paris* 1864.

<sup>3)</sup> Friedländer u. Herter, *Zeitschr. f. physiol. Chemie* 2, 98 (1879).

<sup>4)</sup> Vgl. A. Benedicenti, *Die Wirkung der Kohlensäure auf die Atmung*. *Archiv f. (Anat. u.) Physiol.* 1896, 408. — Zuntz u. Loewy, *ibid.* 1897, 379.

<sup>5)</sup> J. Geppert u. N. Zuntz, *Über die Regulation der Atmung*. *Archiv f. d. ges. Physiol.* 42, 189 (1888). — Filehne u. Kionka, *Über die Blutgase Normaler usw.* *Ibid.* 62, 201 (1896) und: *Die Regulation der Atmung*. *Ibid.* 63, 234 (1896). — C. Lehmann, *Archiv f. d. ges. Physiol.* 42, 284 (1888).

<sup>6)</sup> L. Fredericq, *Sur la cause de l'apnée*. *Arch. de Biol.* 17, 561.

<sup>7)</sup> H. Winterstein, *Über die Kohlensäuredyspnöe*. *Zeitschr. f. allgem. Physiol.* 3, 59 (1904).

<sup>8)</sup> E. Pflüger, *Über die Ursachen der Atembewegungen usw.* *Archiv f. d. ges. Physiol.* 1, 61 (1867).

Folgende Beispiele, die Versuchen am Menschen entnommen sind — die Säugetiere verhalten sich ebenso — mögen die relativ geringe Wirksamkeit selbst beträchtlicher Einschränkung der Sauerstoffzufuhr illustrieren. Bei Speck<sup>1)</sup> betrug sein Atemvolumen pro Minute 7,433 l bei Atmung atmosphärischer Luft; 8,04 l bei Atmung einer Luft mit nur 11% Sauerstoff; 10,71 l bei einer mit 7,5% Sauerstoff.

Loewy<sup>2)</sup> atmete 4,03 l bei Atmosphärendruck, 5,56 l bei einer halben Atmosphäre (360 mm Bar.); eine Versuchsperson Loewys 5,29 l bei Atmosphärendruck, 5,61 l bei 440 mm Bar. (= 12,3% O<sub>2</sub>).

In einer weiteren Versuchsreihe Loewys betrug die normale Atemgröße bei etwas behinderter Atmung bis zu 8,4 l pro Minute; sie stieg nicht, als der Sauerstoffgehalt der Inspirationsluft bis auf 13% erniedrigt wurde; sie betrug bis 9 l bei einer Sauerstoffverminderung auf 11,5%, bis 9,4 l bei 11,5—10% O<sub>2</sub>, bis 12,8 l bei 10—8% O<sub>2</sub>. — Die Volumenzunahme war also mäßig, trotzdem die Sauerstoffverarmung bis zu der eben noch erträglichen Grenze getrieben wurde.

Demgegenüber stieg bei Kohlensäurezumischung zur Atmungsluft das Minutenvolumen bei fünf Versuchsindividuen Loewys<sup>3)</sup> im Mittel folgendermaßen:

normal	= 3,00% CO <sub>2</sub> in der Expirationsluft	= 6,50 l
bei	5,00% „ „ „ „	= 11,70 l
bei	6,00% „ „ „ „	= 15,65 l
bei	7,00% „ „ „ „	= 21,77 l

d. h. bei 1% Kohlensäurezunahme in der Expirationsluft wurde beim Übergang von 3% auf 5% CO<sub>2</sub> das Minutenvolumen um 40,0%, beim Übergang von 5 auf 6% um 33,0%, bei dem von 6 auf 7% um 39% gesteigert.

Bei einem Hunde war die Wirkung geringer; die Zunahme des Atemvolums für 1% CO<sub>2</sub>-Zunahme in der expirierten Luft betrug beim Übergang von 1,6% auf 3,5% = 25%, beim Übergange von 3,5% auf 5,5% nur 14%.

Sehr erheblich dagegen ist sie beim Pferde. Im Mittel von 10 Versuchen, die Zuntz und Hagemann<sup>4)</sup> an einem Pferde mit Kohlensäureeinatmung anstellten, fand sich eine Atemsteigerung von 82,69 l für eine Kohlensäuresteigerung von 1% in der Expirationsluft, d. h. um 244% des Normalwertes; in fünf Versuchen an vier anderen Pferden eine solche von 55,55 l, d. h. um 171%.

Geringer wiederum ist die Steigerung bei Kaninchen. Bei diesen fanden Zuntz und Loewy<sup>5)</sup> Steigerungen, die bei mäßiger Kohlensäurezufuhr (3 bis 6% in der Inspirationsluft) etwa 50% des Normalwertes für je 1% Kohlensäurezunahme betrugen. Bei höherer Kohlensäurezufuhr — bis zu 15% — waren die prozentischen Steigerungen noch geringer. —

Die Atemsteigerung kommt beim Menschen im wesentlichen durch Vertiefung der einzelnen Atemzüge zustande; Beschleunigung findet nicht oder meist nur in geringem Maße statt. Beim Hunde tritt neben der Vertiefung die Frequenzzunahme etwas mehr hervor, in erheblicherem Maße kommt sie,

<sup>1)</sup> Speck, Physiologie des menschlichen Atmens. Leipzig 1892, S. 110 u. 129.

<sup>2)</sup> A. Loewy, Die Respiration und Zirkulation bei Änderung des Drucks usw. Berlin 1895.

<sup>3)</sup> A. Loewy, Zur Kenntnis der Erregbarkeit des Atemzentrums. Archiv f. d. ges. Physiol. 47, 601 (1890).

<sup>4)</sup> Zuntz u. Hagemann, Der Stoffwechsel des Pferdes. Landw. Jahrbücher 27 (1898).

<sup>5)</sup> N. Zuntz u. A. Loewy, Über die Bedeutung des Sauerstoffmangels und der Kohlensäure für die Innervation der Atmung. Archiv f. (Anat. u.) Physiol. 1897, 379.

wiederum zugleich mit Vertiefung, manchmal bei Kaninchen zur Beobachtung, und zwar bei Einatmung mäßiger Kohlensäuremengen.

Dabei ist bemerkenswert, daß die reizende Wirkung der Kohlensäure deutlich nur hervortritt, wenn die Atmung unbehindert vor sich gehen kann. Wählt man eine Versuchsanordnung, bei der, sei es durch ungeeignete Ventile, sei es durch ungeeignete Masken, an sich schon eine dyspnoische bzw. verstärkte Atmung besteht, so tritt die steigernde Wirkung der Kohlensäure viel weniger in Erscheinung (Zuntz und Loewy).

Abhängig ist die erregende Wirkung auf die Atmung außerdem von der Konzentration der eingeatmeten Kohlensäure. Eingehend ist dieser Punkt an Kaninchen von Zuntz und Loewy<sup>1)</sup>, an Hunden, Katzen und Kaninchen von Kropeit<sup>2)</sup> untersucht worden. Beim Kaninchen kommt Atmungserregung in steigendem Maße zustande bis zu einer Konzentration von etwa 15%, darüber hinaus nimmt die Atemgröße wieder ab<sup>3)</sup>. In Kropeits Versuchen war sie noch bei einer Einatmung von 30% Kohlensäure deutlich erhöht. — Bei 40% CO<sub>2</sub> macht sich bereits ein depressiver bzw. lähmender Einfluß der Kohlensäure geltend: die Atemvolumina sinken auf die Norm und darunter. Zugleich wird auch die Atmungsfrequenz abnorm gering.

Die lähmende Wirkung zeigt sich bei dieser Konzentration auch an anderen Hirnteilen, speziell an der Großhirnrinde. Es tritt Narkose ein, Aufhebung der Reflexe, Muskellähmung (vgl. S. 108).

Wenn Kohlensäure in Konzentrationen zwischen 50% und 100% zur Einatmung gelangt, treten weitere besondere Wirkungen auf die Atmung hinzu. Unterhalb einer Konzentration von ca. 50% ist sie „respirabel“, d. h. ihre Aufnahme von seiten des Respirationstraktus erfolgt unbehindert. Ein Gehalt der Respirationsluft von 50% CO<sub>2</sub> und mehr führt zu Reflexvorgängen, deren Sinn es ist, einen Schutz gegen die Aufnahme der Kohlensäure zu gewähren. Diese Reflexe spielen sich an den oberen Luftwegen ab und bestehen in Hemmung der Inspiration oder in Stillstand der Atmung in Expiration, Schluß der Stimmritze und in Kontraktionen der Bronchialmuskulatur (Zagari)<sup>4)</sup>. Dabei vermag der erste Atemzug inspirationsanregend zu wirken, wie Berns<sup>5)</sup> fand.

Diese Reflexe erfolgen unter Vermittlung des N. trigeminus und besonders des N. vagus. Die Kohlensäure ist durch sie zu einem „irrespirablen“ Gase geworden. Jedoch ist diese Bezeichnung irreführend. Denn Falk<sup>6)</sup> wies zuerst darauf hin, daß Atemstillstand und Glottisschluß vorübergehend sind. Dann beginnt die Atmung wieder, die Kohlensäure dringt in die tieferen Luftwege und ins Blut. Die Atmung wird jedoch bald immer langsamer und flacher, und es kommt endlich zu Atemstillstand<sup>7)</sup>. — Zagari hat festgestellt, daß die atemhemmenden Reflexe durch konzentrierte Kohlensäure besonders von

<sup>1)</sup> N. Zuntz u. A. Loewy, Über die Bedeutung des Sauerstoffmangels und der Kohlensäure für die Innervation der Atmung. Archiv f. (Anat. u.) Physiol. 1897, 379.

<sup>2)</sup> A. Kropeit, Die Kohlensäure als Atmungsreiz. Archiv f. d. ges. Physiol. 73, 438 (1898).

<sup>3)</sup> Vgl. auch: P. Albitzki, Über die Rückwirkung resp. „Nachwirkung“ der CO<sub>2</sub> usw. Archiv f. d. ges. Physiol. 145, 1 (1912).

<sup>4)</sup> Zagari, Wirkung des Chloroforms usw. auf die Atmung. Archiv f. (Anat. u.) Physiol. 1891, 37.

<sup>5)</sup> Berns, Over den invloed van verschillende gassen op de adembeweging. Onderz. physiol. Labor. Utrecht 3, 76 (1870).

<sup>6)</sup> Falk, Spasmus glottidis bei gewaltsamen Todesarten. Vierteljahrsschr. f. gerichtl. Med. 16, 6 (1872).

<sup>7)</sup> F. Marès, Über Dyspnoë und Asphyxie. Archiv f. d. ges. Physiol. 91, 529 (1902).



der Schleimhaut der Hauptbronchen, nicht von den Bronchiolen oder Lungenalveolen abgelöst werden.

Bisher wurden ausschließlich die Verhältnisse bei den Säugetieren in Betracht gezogen. An Vögeln liegen wenige Beobachtungen vor. Wie Ord und Watson angeben, hemmt Kohlensäure bei Enten die Atembewegungen, indem sie sie bei geringer Beimischung zur Atemluft verlangsamt, bei erheblicher zum Stillstand bringt<sup>1)</sup>. Zahlreicher sind die Untersuchungen an kaltblütigen Wirbeltieren und an Wirbellosen. Die Ergebnisse sind hier im Prinzip die gleichen wie bei Säugetieren; allerdings ergab sich, daß die Reaktionsfähigkeit auf die Kohlensäure nicht unerheblich selbst bei Tieren der gleichen Ordnung wechselt.

Nach den Feststellungen von Kroepeit<sup>2)</sup> an Fröschen tritt bei deren Aufenthalt in einer 10% Kohlensäure enthaltenden Gasmischung Dyspnöe ein, bei 20—50% CO<sub>2</sub> wird die Atmung stark verlangsamt und kommt schließlich zum Stillstand. Nach Verbringen in reine Luft können sich die Tiere wieder erholen.

Nach Couvreurs<sup>3)</sup> Ergebnissen nimmt bei enthirnten Fröschen Atemfrequenz und Tiefe bei Kohlensäurezufuhr zu. Die Enthirnung an sich soll nichts an der Atmung ändern. Couvreur hat den Angriffsort der Kohlensäure genauer zu bestimmen gesucht. Er soll nicht im Respirationszentrum gelegen sein, vielmehr, nach den Resultaten von Durchschneidungen der Medulla oblongata, oberhalb des Facialiskernes, während das Respirationszentrum unter ihm gelegen ist. Da nach Couvreurs Erfahrungen die Atmung fortbestehen kann bei für Kohlensäure unerregbarem Zentrum, soll nicht der Gasgehalt des Blutes den primären Reiz abgeben, vielmehr Erregungen vom Vagus her das Maßgebende sein. — Auch Winterstein<sup>4)</sup>, der am strychninisierten Rückenmarksfrosch Untersuchungen anstellte, gab an, daß bei diesem die erregende Wirkung der Kohlensäure auf die Atmung nicht auf einem zentralen Angriff beruhe, daß vielmehr die eintretenden Reizerscheinungen reflektorischen Ursprungs seien. Winterstein bediente sich Kohlensäurekonzentrationen von 80—100%, in die er die Frösche verbrachte. Bei diesen Konzentrationen finden sich auch beim Warmblüter Reflexerscheinungen. Jedoch ist es nicht gängig, von den hier beobachteten Wirkungen auf die Art der Kohlensäurewirkung im allgemeinen zu schließen.

Vielfach ist das Verhalten von Fischen, die in kohlensäurehaltigem Wasser gehalten wurden, untersucht worden. Gerade bei Fischen schwankt die Empfindlichkeit für Kohlensäure scheinbar je nach der untersuchten Gattung. Jedoch ist darauf vielleicht die Untersuchungsmethode von Einfluß, speziell ob die Fische freischwimmend beobachtet wurden oder ob sie zum Zwecke der Beobachtung fixiert waren.

Ferner ist meist die im Wasser enthaltene Kohlensäuremenge bestimmt worden, nicht aber der Kohlensäuredruck (die Kohlensäurespannung) im Wasser. Aber gerade letzterer ist, worauf besonders Winterstein<sup>5)</sup> hingewiesen hat, ebenso wie bei den luftatmenden Tieren die maßgebende Größe für die physiologische Wirkung. Bei der großen Löslichkeit der Kohlensäure ist selbst bei Lösung schon erheblicher Mengen die Kohlensäurespannung noch eine relativ niedrige.

Die Beziehungen zwischen Menge und Spannung der CO<sub>2</sub> komplizieren sich besonders bei alkalischer Reaktion des Wassers. Die Beurteilung des Ein-

<sup>1)</sup> J. B. Ord and A. Watson: Respirat. mechanism. of the duck. Journ. of physiol. **46**, p. 337, (1914).

<sup>2)</sup> A. Kroepeit, l. c.

<sup>3)</sup> Couvreur, Action de l'acide carbonique sur les centres respiratoires de la grenouille. Compt. rend. de la Soc. de Biol. **54**, 518 (1902).

<sup>4)</sup> H. Winterstein, Über die Wirkung der Kohlensäure auf das Zentralnervensystem. Archiv f. Anat. u. Physiol. **1900**, Suppl.-Bd. p. 177.

<sup>5)</sup> H. Winterstein, Beiträge zur Kenntnis der Fischatmung. Archiv f. d. ges. Physiol. **125**, 73 (1908).

flusses der gelösten Kohlensäure lediglich aus ihrer Menge kann deshalb leicht zu irrümlicher Auffassung führen. — Der einzige, der bisher direkt die Kohlensäurespannung in dem Wasser, in dem die Fische atmeten, ermittelte, war Winterstein bei Versuchen, deren Einzelheiten später noch Erwähnung finden werden (vgl. S. 109).

Reuss<sup>1)</sup> untersuchte freischwimmende Regenbogenforellen. Er leitete Gasgemische mit wechselndem Kohlensäure-, aber stets normalem Sauerstoffgehalt in das Aquariumwasser. Er fand bei einem Kohlensäuregehalt des Wassers von 28—32 mg freier Kohlensäure im Liter (= 1,3—1,7% CO<sub>2</sub>) Dyspnöe, bei der die Atmung tiefer wurde und zugleich beschleunigt. Bei höheren Kohlensäuremengen nahm die Atemfrequenz wieder ab, und bei 80—107 mg freier CO<sub>2</sub> im Liter (= 4,3—4,8%) wurde unter Gleichgewichtsstörungen der Tiere (vgl. S. 109, Abschn. E) die Atmung unregelmäßig, schwächer, bis es zu Atemstillstand kam. — Nimmt man zu der Spannung der freien CO<sub>2</sub> noch die der halbgebundenen hinzu, so ergeben sich folgende Werte: Dyspnöe bei im Mittel 5,9% CO<sub>2</sub>-Spannung, Taumeln bei 7—8%, dauernde Rückenlage bei im Mittel 9% CO<sub>2</sub>-Spannung.

Westerlund<sup>2)</sup> scheint nur hohe Kohlensäuredosen benutzt zu haben. Erfand an der Karausche (*Carassius vulgaris*) ein sofortiges Sistieren der Atmung, das um so länger dauerte, je höher die Kohlensäurekonzentration war. Dann begann die Atmung wieder, war jedoch verlangsamt, wurde schwächer und schwächer, bis Atemstillstand eintrat. — Kuiper<sup>3)</sup> gibt an nach Zufuhr geringer Kohlensäuremengen bei Süßwasser-Teleostiern (*Barbus*, *Telestes*, *Carassius*) Abnahme der Atemfrequenz, bei höheren zugleich Unregelmäßigkeit der Atmung, bei hohen Dosen einen Atemstillstand, der jedoch vorübergehend ist. Quantitative Angaben macht Kuiper nicht.

An abgetrennten und künstlich durchspülten Köpfen von *Petromyzon*, *Accipenser* und verschiedenen Teleostiern hat Kuljabko<sup>4)</sup> experimentiert. Nach seinen Befunden soll die Kohlensäure das Atemzentrum erheblich weniger reizen als bei Warmblütern, jedoch konnte er bei steigenden Kohlensäuredosen zuerst verstärkte — dyspnoische — Atembewegungen, dann Unregelmäßigkeit der Atmung, Verkleinerung, Verlangsamung der Bewegungen und Atemstillstand feststellen.

Die Kohlensäure beeinflusst also auch die Atmung der Fische in kleineren Dosen erregend, in größeren lähmend. —

Jedoch sollte nach der Anschauung einiger Autoren ein prinzipieller Unterschied zwischen ihrer Wirkung bei Homiothermen einerseits und bei Poikilothermen, Wirbeltieren sowie Wirbellosen, andererseits bestehen. Bei ersteren greift die Kohlensäure, wie schon hervorgehoben, unter physiologischen Bedingungen am Atemzentrum direkt an, sie gibt für dieses einen autochthonen Reiz ab. Ebenso ist es bei Steigerungen der Kohlensäurezufuhr bis zu einer Grenze, bei der sie schon narkotisch wirkt. Im Gegensatz dazu sollte sie bei Amphibien und Fischen rein reflektorisch wirken; der Gasgehalt des Blutes

<sup>1)</sup> Reuss, Die Wirkung der Kohlensäure auf die Atmung usw. Zeitschr. f. Biol. 53, 555 (1910); Ber. d. kgl. bayer. biol. Versuchsstation 2, 89.

<sup>2)</sup> Westerlund, Studien über die Atembewegungen der Karausche usw. Skand. Archiv f. Physiol. 18, 263 (1906).

<sup>3)</sup> T. Kuiper, Untersuchungen über die Atmung der Teleostier. Archiv f. d. ges. Physiol. 117, 1 (1907).

<sup>4)</sup> A. Kuljabko, Quelques expériences sur la survie prolongée de la tête isolée de poissons. Arch. intern. de Physiol. 4, 437 (1907).

— Kohlensäurereichtum und ebenso auch Sauerstoffmangel — sollten ohne Einfluß auf die Atembewegungen sein.

Für den Sauerstoffmangel hat das Schönbein<sup>1)</sup> nach Versuchen an Seelachtern behauptet, für eben diesen und für den Kohlensäurereiz hat später Bethe dasselbe angegeben<sup>2)</sup>. Die peripherische Anregung der Atmung der Fische (Haie) sieht Bethe besonders dadurch bewiesen, daß Unempfindlichmachung der Kiemen durch Behandlung mit Cocain die Atmung zum Stillstand bringt.

Weitere Untersuchungen, besonders die von Babák und Dėdek<sup>3)</sup> an verschiedenen Arten von Cobitis, an anderen Cypriniden und Siluriden, haben nun gezeigt, daß das Atemzentrum bei verschiedenen Fischgattungen verschieden empfindlich gegen die autochthonen Atemreize zu sein scheint. Man kann also von einer Fischgattung nicht ohne weiteres Schlüsse auf eine andere ziehen. Aber es wäre sehr auffallend, wenn prinzipielle Differenzen in der Art der Atmungserregung der Fische bestehen sollten. Das ist jedoch nach neueren Untersuchungen kaum der Fall, und die Annahme, daß das Atemzentrum der Fische reflektorisch erregt würde, dürfte nicht berechtigt sein. Zwar kommen auch Babák und Dėdek in ihren eben erwähnten Versuchen zu dem Schluß, daß die Kohlensäure wahrscheinlich nur reflektorisch auf die Atembewegungen wirkt, aber ihre Versuche ermangeln genügender quantitativer Messungen der herrschenden Kohlensäurespannungen, um als beweisend gelten zu können.

Dagegen sprechen die Versuche der folgenden Autoren im Sinne einer autochthonen Atmungsregulation auch bei den Fischen.

van Rynbeck bestätigte zwar — wieder an Haien — die Befunde Bethes von der atemhemmenden Wirkung der Cocainisierung der Kiemen, aber er fand, daß zugleich die übrigen Reflexfunktionen des Zentralnervensystems dabei aufgehoben sind. Dasselbe ergaben Versuche von Ishihara<sup>4)</sup>, der auf Grund des Fortfalles der gesamten Reflexvorgänge den Atmungsstillstand, der nach Cocainisierung der Kiemen eintritt, auf eine zentrale Lähmung (des Atemzentrums) beziehen will. Ishiharas Ergebnisse sind jedoch nicht eindeutig genug, zur Entscheidung der Frage. Dagegen sprechen für eine autochthone Reizwirkung der Kohlensäure und gegen eine peripherische die oben erwähnten Versuche Kuljabkos mit Durchströmung von Fischköpfen mittels Flüssigkeiten verschiedenen Gasgehaltes und weiter solche von Reuss<sup>5)</sup>, der auch nach Veronalvergiftung der Fische, die zur Narkose geführt hatte, die Wirkungen des wechselnden Gasgehaltes des Wassers wie bei normalen Fischen sah.

Scheint somit die Frage nach der Wirkung der Kohlensäure auf die Atmung der Fische prinzipiell geklärt, so müssen doch die Einzelheiten durch weitere Versuche noch genauer erforscht werden, speziell müßte der Grad der Erregbarkeit des Atemzentrums gegenüber den Blutgasen ermittelt werden. —

Bei den wirbellosen Tieren ist zwar vielfach die Abhängigkeit ihrer Atmung vom Sauerstoffgehalt des Wassers, wenig aber nur von dessen Kohlensäuregehalt untersucht worden.

<sup>1)</sup> K. Schönbein, Beobachtungen über Blutkreislauf und Respiration bei einigen Fischen. Zeitschr. f. Biol. **32**, 390 (1895).

<sup>2)</sup> A. Bethe, Allgemeine Anatomie und Physiologie des Nervensystems. Leipzig 1903.

<sup>3)</sup> E. Babák u. B. Dėdek, Untersuchungen über den Auslösungsreiz der Atembewegungen usw. Archiv f. d. ges. Physiol. **119**, 483 (1907).

<sup>4)</sup> van Rynbeck, Recherches sur la respiration des poissons. Arch. ital. de Biol. **45**, 195 (1906).

<sup>5)</sup> M. Ishihara, Bemerkungen über die Atmung der Fische. Centralbl. f. Physiol. **20**, 157 (1906).

<sup>6)</sup> H. Reuss, l. c.



Eine eingehende Arbeit liegt von Babák und Foustka<sup>1)</sup> vor. Sie registrierten graphisch den Einfluß des Sauerstoffmangels und der Kohlensäurezufuhr auf die Atmung von Libelluliden- und Ephemeridenlarven. Die Kurven der Verfasser zeigen eine deutliche Beeinflussung der Atmung durch die Kohlensäure: die Atemzüge werden energischer und dabei langsamer bei niedrigen Kohlensäuredosen, flacher und sehr langsam bei höheren Kohlensäurespannungen. Die für Sauerstoffmangel typische dyspnoische Atmung mit verstärkten und beschleunigten Atembewegungen fanden die Verfasser nicht, aber immerhin doch eine Änderung der Atmung durch den Kohlensäurereiz. Deshalb scheint ihre Schlußfolgerung, daß die Kohlensäure bei den von ihnen untersuchten wirbellosen Tieren überhaupt keinen Atmungsreiz darstellt und auch zur Regulation der Atmung kaum beiträgt, nicht zu Recht bestehen. — Auch hier müssen weitere, in quantitativer Hinsicht genauer durchgeführte Versuche Aufschluß geben.

An Orthopteren untersuchte die Kohlensäurewirkung auf die Atmung Regen<sup>2)</sup>. Er benutzte hohe Kohlensäurekonzentrationen. Dabei trat nach anfänglicher Beschleunigung ein Stillstand der Atmung unter Erlöschen aller Reaktionen ein.

Endlich seien die Versuche Matulas<sup>3)</sup> am Heuschreckenkrebs (*Squilla-mantis*) erwähnt. Bei Zufuhr von  $\text{CO}_2$  zum Wasser nahm zunächst die Atemfrequenz zu, und zwar um so mehr, je mehr die Kohlensäuremenge gesteigert wurde. Bei Tieren mit ausgeschaltetem Cerebralganglion folgen bei weiterer Kohlensäurevermehrung verlangsamte Atemzüge, die an normalen Tieren nicht beobachtet werden konnten, wohl wegen der einsetzenden Unruhe der Tiere. Bei noch höheren  $\text{CO}_2$ -Dosen traten dann starke Streckkrämpfe auf mit Atemstillstand.

Auch bei den Wirbellosen kommt es also zu Erregung der Atmung durch geringe, zu Lähmung durch hohe Kohlensäurekonzentrationen. Wieweit hierbei zentrale, wieweit periphere Wirkungen in Frage kommen, ist noch nicht sicher entschieden.

Die bisherigen Erörterungen betrafen den Effekt der Kohlensäure auf die Atmung im allgemeinen, ohne daß genauer auf Art und Wesen der Wirkung eingegangen wurde. Nur soviel wurde betont, daß — sicher wenigstens bei den Säugetieren — die Kohlensäure auf dem Blutwege zum Atemzentrum geführt, in diesem selbst angreift — wenn es sich nicht um Konzentrationen von 50%  $\text{CO}_2$  oder mehr handelt. Der Gegensatz in der Art der Wirkung zwischen diesen letzteren hohen und den niedrigeren Konzentrationen äußert sich auch darin, daß bei Zufuhr der hohen Konzentrationen schon der erste Atemzug verändert ist bzw. Atemstillstand sofort zustande kommt, während bei den niedrigeren Dosen beim Menschen 15—25 Sekunden vergehen, ehe die Atmung sich zu ändern beginnt, d. h. etwa die Zeit, die die Kohlensäure braucht, um zum Atemzentrum befördert zu werden, die Zeit eines halben Kreislaufes.

Der Reiz, den die Kohlensäure des in die Capillaren der *Medulla oblongata* einströmenden Blutes auf die in dieser gelegenen Zentren ausübt, ist nun nicht

<sup>1)</sup> E. Babák u. Ot. Foustka, Untersuchungen über den Auslösungsreiz der Atembewegungen bei Libellulidenlarven (und Arthropoden überhaupt). *Archiv f. d. ges. Physiol.* **119**, 530 (1907).

<sup>2)</sup> J. Regen, Untersuchungen über die Atmung der Insekten usw. *Archiv f. d. ges. Physiol.* **138**, 547 (1911).

<sup>3)</sup> Matula, Die Regulation der Atemrhythmik bei *Squillomantis*. *Archiv f. d. ges. Physiol.* **144**, 109 (1912).

gegeben in der Menge der Blutkohlensäure, vielmehr ist der wirksame Faktor die Spannung der Kohlensäure im Blute. — Die Frage ist also: **Wie wird die Atmung durch verschiedene Kohlensäurespannungen des Blutes beeinflußt?**

Die Frage läßt sich auf direktem und indirektem Wege beantworten. Der direkte Weg ist, daß man im strömenden Blute selbst die Kohlensäurespannungen ermittelt. Das geschieht mittels der als Aërotonometer bezeichneten Apparate. Der erste dieser Art wurde von Pflüger<sup>1)</sup> konstruiert, dem verschiedene andere folgten. Auf die Einzelheiten dieser Apparate und ihre Verwendung kann an dieser Stelle nicht näher eingegangen werden<sup>2)</sup>.

Auf indirekte Weise kann man die Spannung der Kohlensäure im Blute feststellen durch Ermittlung ihrer Spannung in den Lungenalveolen. Dabei wird vorausgesetzt, daß es zu einem Spannungsausgleich zwischen den Gasen in den Lungenalveolen und im Lungen-capillarblute kommt, derart, daß die Alveolargasspannungen der respirierenden Lungen-teile ins Gleichgewicht kommen mit den Gasspannungen des die Lunge verlassenden arteriellen Blutes, während in von der Atmung abgeschlossenen Lungenabschnitten sich die Spannungen des venösen Blutes der Lungenarterie herstellen<sup>3)</sup>. Diese rein physikalische Anschauung der Gaswanderung in den Lungen kann heute wohl als gesichert angesehen werden<sup>4)</sup>, und man darf sich ohne Bedenken dieser indirekten Methode bedienen.

Für den uns beschäftigenden Gegenstand handelt es sich im wesentlichen um die Feststellung der Kohlensäurespannung des arteriellen Blutes, wie es eben in die Capillaren des Atemzentrums eintritt. Sie entspricht, wie erwähnt, der in den atmenden Lungen-alveolen und diese kann auf zwei Arten ermittelt werden. Entweder so, daß man nach dem Vorschlage von Haldane und Priestley<sup>5)</sup> die letzten, also die den Lungenalveolen entstammenden Anteile eines Atemzuges auf Kohlensäure analysiert, oder daß man, am Menschen nach Loewy<sup>6)</sup>, bei Tieren nach Bohr<sup>7)</sup>, sie aus dem Kohlensäuregehalt der Expirationsluft rechnerisch ermittelt. Nach den vergleichenden Bestimmungen von Durig u. Zuntz geben beide Methoden annähernd gleiche Werte<sup>8)</sup>. — Wenn im Vor-aufgehenden der Kohlensäuregehalt der Respirationsluft direkt als Maßstab für den At-mungsreiz angegeben wurde, so entsprach dies den meisten der in der Literatur vorliegen-den Daten und kann für praktische Zwecke genügen. Eine strengere wissenschaftliche Betrachtung muß jedoch auf die alveolare bzw. Blut-Kohlensäurespannung zurückgehen. Hierüber liegen nicht allzuvieler Werte vor.

Was zunächst die Kohlensäurespannungen des arteriellen Blutes an sich anlangt, so liegen direkte Bestimmungen mittels der aëro-tonometrischen Methode in größerer Zahl nur an Hunden vor. Straß-burg, Fredericq und in vielen Versuchen Bohr fanden einen Wert von 2,8% einer Atmosphäre = ca. 20 mm Hg. Dieser Wert dürfte jedoch nicht dem normalen Wert bei Körperruhe entsprechen, vielmehr durch verstärkte At-mung abnorm niedrig liegen. Berechnet man bei ruhig atmenden Hunden aus dem Kohlensäuregehalt der Expirationsluft die alveolare Kohlensäure-

<sup>1)</sup> Straßburg, Die Topographie der Gasspannungen im tierischen Organismus. Archiv f. d. ges. Physiol. 6 (1872).

<sup>2)</sup> Verwiesen sei auf Loewy, Die Gase des Körpers und der Gaswechsel. Oppen-heimers Handb. d. Biochemie 4, 1 und auf: F. Müller, Biolog. Gasanalyse. Abder-haldens Handb. d. biochem. Arbeitsmethoden III.

<sup>3)</sup> Eine besondere Methode zur Bestimmung der venösen Blutgasspannungen durch Analyse der Lungenalveolenluft ist von J. Plesch angegeben worden. Vgl. J. Plesch, Hämodynamische Studien. Berlin 1909.

<sup>4)</sup> Bezüglich der Einzelheiten dieser Frage vgl. Loewy, Handb. d. Biochemie 4, 1 und: Neuere Untersuchungen zur Physiologie der Lungenatmung. Berl. klin. Wochenschr. 1910, Nr. 51.

<sup>5)</sup> Haldane and Priestley, The regulation of the lung respiration. Journ. of Physiol. 32 (1905).

<sup>6)</sup> A. Loewy, Über die Bestimmung der Größe des schädlichen Luftraumes im Thorax. Archiv f. d. ges. Physiol. 58, 416 (1894).

<sup>7)</sup> Chr. Bohr, Über die Lungenatmung. Skand. Archiv f. Physiol. 2 (1890).

<sup>8)</sup> A. Durig u. N. Zuntz, Beobachtungen über die Wirkung des Höhenklimas auf Teneriffa. Biochem. Zeitschr. 39, 453 (1912).

spannung, so stellt sie sich wesentlich höher, nämlich auf  $4-5\% = 29-36$  mm Hg.

Beim Menschen gehen die Werte noch etwas höher; meist liegen sie zwischen 35 und 40 mm, selten gehen sie hinauf bis zu 45 mm Hg, selten auch hinab auf 30 mm. Literaturangaben hierüber erübrigen sich, da von sehr zahlreichen Autoren in den letzten Jahrzehnten die Atmung des Menschen untersucht wurde und stets in den angegebenen Grenzen liegende Werte für die alveolare Kohlensäurespannung gefunden wurden.

Die Beziehung zwischen alveolarer Kohlensäurespannung und Ventilationsgröße schien auf Grund der älteren Versuche einfacher Natur zu sein. Neuere Untersuchungen zeigten jedoch, daß hier kompliziertere Verhältnisse vorliegen.

Aus den Beobachtungen Loewys<sup>1)</sup> konnte man schließen, daß — beim Menschen — der gleiche Kohlensäurereiz (als solcher wurde damals die Kohlensäurespannung der Expirationsluft genommen) die gleiche Ventilationssteigerung herbeiführte. Daraus schloß Loewy weiter, daß die Erregbarkeit des Atemzentrums individuell nicht wesentlich verschieden sei.

Diesem Schlusse standen Ergebnisse entgegen, die Haldane<sup>2)</sup> mit mehreren seiner Mitarbeiter erhielt, als sie die alveolare Kohlensäurespannung ihren Betrachtungen zugrunde legten. Jedoch Lindhard<sup>3)</sup> zeigte, daß zur Beurteilung des Kohlensäurereizes auf das Atemzentrum noch weitere Faktoren in Betracht zu ziehen sind. Zunächst die Sauerstoffspannung in den Lungenalveolen. Die Ventilationssteigerung ist nämlich bei gleicher alveolarer Kohlensäurespannung verschieden, wenn die alveolare Sauerstoffspannung differiert. Je höher diese, um so geringer die Atemsteigerung durch die Kohlensäure. Das ergab sich aus Versuchen mit Einatmung von 16%, von 20% und 96% Sauerstoff. Die Abnahme der Sauerstoffspannung erhöht also die Erregbarkeit des Atemzentrums gegenüber der Kohlensäure oder gibt selbst einen Reiz für das Atemzentrum ab, selbst innerhalb derjenigen Grenzen, wo ein Sauerstoffmangel im gewöhnlichen Sinne noch nicht besteht<sup>4)</sup>. Daß derselbe Effekt auch bei Einatmung sauerstoffärmerer Luftgemische zustande kommt, ist verständlich. Zahlenmäßig bestimmte ihn Lindhard aus Versuchen von Loewy<sup>5)</sup> mit O<sub>2</sub>-armen Luftgemischen; er geht auch aus Versuchsreihen Loewys in der verdünnten Luft des pneumatischen Kabinetts hervor<sup>6)</sup>, sowie aus zahlreichen im Höhenklima angestellten<sup>7)</sup>. Unter diesen Umständen ist die Kohlensäure nicht mehr als der „adäquate“ Reiz (Haldane) für das Atemzentrum zu betrachten, d. h. derjenige Reiz, durch den die Ventilationsgröße allein reguliert wird.

Auch die Temperatur und mehr noch der Grad der Belichtung dürften nach Lindhard die Wirkung der Kohlensäure auf das Atemzentrum be-

<sup>1)</sup> A. Loewy, Beiträge zur Erregbarkeit des Atemzentrums. Archiv f. d. ges. Physiol. **42** (1888).

<sup>2)</sup> a) Haldane mit Priestley, Journ. of Physiol. **32**, 225 (1905); — b) H. mit Fitzgerald, ibid. p. 486; — c) H. mit Boycott, und d) H. mit Poulton, ibid. **37**, 355, 390 (1908); — e) H. mit Douglas, ibid. **38**, 401, 420 (1909).

<sup>3)</sup> J. Lindhard, On the excitability of the respiration centre. Journ. of Physiol. **42**, 337 (1911).

<sup>4)</sup> Vgl. auch Hasselbalch u. Lundsgaard, Blutreaktion und Lungenventilation. Skand. Archiv f. Physiol. **27** (1912).

<sup>5)</sup> A. Loewy, Die Respiration und Zirkulation usw. Berlin 1895.

<sup>6)</sup> Derselbe, ebenda.

<sup>7)</sup> Vgl. Zitate 7 u. 8, sowie Ward, Alveolar air on Monte Rosa. Journ. of Physiol. **37**, 378 (1908).



einflussen<sup>1)</sup>. — Aber auch bei Berücksichtigung dieser Faktoren scheint nach Lindhards weiteren Ergebnissen die atemsteigernde Wirkung der Kohlensäure, beim Menschen wenigstens, für den allein diese Verhältnisse geprüft sind, bei verschiedenen Individuen verschieden zu sein. — Wie erheblich die Differenzen sein können, geht daraus hervor, daß z. B. bei Haldane und Mitarbeitern<sup>2)</sup> das Atemvolumen verdoppelt wurde bei Steigerung der alveolaren Kohlensäurespannung um 0,2%, bei Lindhard erst bei einem solchen von 0,7%. Noch geringere Wirkungen fand Hasselbalch.

Am übersichtlichsten wird der Effekt der Kohlensäure auf die Atmung, wenn man, wie das zuerst v. Schrötter und Zuntz<sup>3)</sup> taten, aus der alveolaren Kohlensäurespannung und dem Atemvolumen pro Minute berechnet, wieviel das pro 1 mm CO<sub>2</sub>-Spannung geatmete Luftvolumen beträgt. — Auch hier ergeben sich unter gleichen äußeren Bedingungen bei der normalen Sauerstoffspannung in den Lungenalveolen nicht unbeträchtliche individuelle Unterschiede, sowie auch zeitliche bei der gleichen Person. Einige Beispiele mögen diese Tatsache sowie die Grenzen, innerhalb deren die pro 1 mm CO<sub>2</sub>-Spannung geatmete Luftmenge liegt, zeigen:

Tabelle II.

Auf je 1 mm CO<sub>2</sub>-Spannung in den Lungenalveolen  
kommt ein Atemvolumen von ccm:

K.	= 164,9 <sup>4)</sup>
M.	= 144,9 <sup>4)</sup>
	151,9
D.	= 187,8 <sup>5)</sup>
v. Schr.	= 146,7 <sup>3)</sup>
	157,3
	167,9
Z.	= 116,5 <sup>4)</sup>
	131,3 <sup>5)</sup>
	143,9 <sup>5)</sup>

Bisher ist ausnahmslos von der Wirkung der Kohlensäure auf die Atmung gesprochen worden in Anlehnung an die älteren physiologischen bzw. pharmakologischen Anschauungen. In Anbetracht der in Abschnitt 4 B (S. 81 ff.) besprochenen Art der Bindung der Kohlensäure im Blute und ihrer Wirkung auf die einzelnen Blutbestandteile ergab sich nun, insbesondere vom Standpunkte der neueren physikalisch-chemischen Betrachtungsweise, die Frage, ob die Wirkung der normal bei Körperruhe im Blute enthaltenen Kohlensäure auf die Atmung eine spezifische ist, oder ob es sich nur um den speziellen Fall einer allgemeinen Säurewirkung bzw. H<sup>+</sup>-Ionenwirkung handelt.

Diese letztere Anschauung mußte sich aufdrängen, als erkannt wurde, daß in das Blut eingeführte Säuren<sup>6)</sup> oder, sei es unter experimentellen oder patho-

<sup>1)</sup> J. Lindhard, The seasonal periodicity in respiration. Skand. Archiv f. Physiol. **26**, 222 (1912). — Hasselbalch u. Lindhard, Skand. Archiv f. Physiol. **25**, 361 (1911). — A. Durig, H. v. Schrötter u. N. Zuntz, Über die Wirkung intensiver Belichtung. Biochem. Zeitschr. **39**, 469 (1912).

<sup>2)</sup> Campbell, Douglas, Haldane, Hobson. Journ. of physiol. **46**, p. 301 (1914).

<sup>3)</sup> v. Schrötter u. Zuntz, Ergebnisse zweier Ballonfahrten zu physiologischen Zwecken. Archiv f. d. ges. Physiol. **92**, 479 (1902).

<sup>4)</sup> Zuntz, Loewy, Müller, Caspari, Höhenklima und Bergwanderungen. Berlin 1906.

<sup>5)</sup> A. Durig u. N. Zuntz, Beiträge zur Physiologie des Menschen im Hochgebirge. Laborat. scient. intern. du Mont Rosa. Turin 1904, p. 67.

<sup>6)</sup> Walter, Über die Wirkung der Säuren auf den tierischen Organismus. Archiv f. experim. Pathol. u. Pharmakol. **7**, 148 (1877). — C. Lehmann, Archiv f. d. ges. Physiol. **42** (1888). — A. Jaquet, Archiv f. experim. Pathol. u. Pharmakol. **30** (1892).

logischen Bedingungen im Körper gebildete, Stoffwechselprodukte sauren Charakters gleichfalls die Atmung zu erregen imstande waren. Allerdings deuteten Versuche von Szili<sup>1)</sup> darauf hin, daß sehr wohl die Kohlensäure eine spezifische Wirkung ausüben könnte, denn er fand, daß die Giftwirkung von injizierten Säuren nicht allein auf der Konzentration der H<sup>+</sup>-Ionen, vielmehr auch auf der Natur des Anion und der nicht dissoziierten Säuremoleküle beruhe.

Der erste, der bestimmt behauptete, daß der vom Blute ausgehende Atemreiz nicht die Kohlensäurespannung des Blutes, vielmehr dessen aktuelle Reaktion sei, war Winterstein<sup>2)</sup>. Er fand, daß die Atembewegungen neugeborener Tiere nicht nur bei Durchspülung mit kohlensäurehaltiger Ringerlösung angeregt wurden, sondern auch bei Zusatz anderer Säuren. Ihm gegenüber schlossen Laqueur und Verzá<sup>3)</sup> aus ihren mittels der gleichen Methode aber unter Berücksichtigung der quantitativen Verhältnisse angestellten Versuchen, daß die Kohlensäure als stärkerer Reiz für das Atemzentrum angesehen werden müsse als andere Säuren, ja daß erstere selbst bei neutraler und selbst ganz schwach alkalischer Reaktion noch atmungssteigernd wirkt. Sie soll also einen spezifischen Reiz darstellen.

Nicht zu eindeutigen Ergebnissen führten Versuche von Robertson<sup>4)</sup>, in denen er verschiedene Säuren auf die Med. oblongata enthirnter Frösche brachte und die Atmung beobachtete.

Gegen Wintersteins Versuche kann eingewendet werden, daß durch die Zufuhr stärkerer Säuren Kohlensäure in den Geweben freigemacht wurde, gegen die Ergebnisse von Laqueur und Verzá macht Hasselbalch<sup>5)</sup> geltend, daß sie nicht beweisend seien, weil möglicherweise — die erwähnten Versuche Szilis geben dafür die Grundlage — die Anionen der verschiedenen von ihnen benutzten Säuren schädigend auf das Atemzentrum wirkten.

Hasselbalch und Lundsgaard<sup>6)</sup> fanden dann, daß bei Kohlensäureinatmung die Lungenventilation mit der Steigerung der Wasserstoffionenkonzentration des Blutes ansteigt. Aber es blieb auch hier fraglich, ob letzteres Moment oder die zugleich steigende Kohlensäurespannung den wirksamen Faktor abgab.

Hasselbalch<sup>7)</sup> hat dann aber (am Menschen, zum Teil in Verbindung mit Tierversuchen) die Frage derart untersucht, daß er die H<sup>+</sup>-Ionenkonzentration des Blutes (neben der des Harns) bei verschiedenen Kohlensäurespannungen und weiterhin die Kohlensäurespannungen in den Lungenalveolen unter verschiedenen Bedingungen, z. B. bei verschiedener — saurer und alkalischer — Diät, feststellte. Er findet, daß die Spannung der Blutkohlensäure sich im entgegengesetzten Sinne bewegt, wie die Reaktion des Blutes, und zwar derart, daß dadurch die Wasserstoffionenkonzentration des Blutes in vivo konstant erhalten wird.

<sup>1)</sup> A. Szili, Weitere Untersuchungen über Vergiftung mit anorganischen und organischen Säuren. Archiv f. d. ges. Physiol. **130**, 134 (1909).

<sup>2)</sup> H. Winterstein, Die Regulierung der Atmung durch das Blut. Archiv f. d. ges. Physiol. **138**, 167 (1911).

<sup>3)</sup> E. Laqueur u. F. Verzá, Über die spezifische Wirkung der Kohlensäure auf das Atemzentrum. Archiv f. d. ges. Physiol. **143**, 395 (1912).

<sup>4)</sup> T. B. Robertson, Über die Wirkung von Säuren auf das Atmungszentrum. Archiv f. d. ges. Physiol. **145**, 329 (1912).

<sup>5)</sup> K. A. Hasselbalch, Neutralitätsregulation und Reizbarkeit des Atemzentrums. Biochem. Zeitschr. **46**, 404 (1912).

<sup>6)</sup> K. A. Hasselbalch u. Chr. Lundsgaard, Skand. Archiv f. Physiol. **27** (1912).

<sup>7)</sup> K. A. Hasselbalch, Neutralitätsregulation und Reizbarkeit des Atemzentrums. Bioch. Zeitschr. **46**, 404 (1912).

Da aber eine künstliche Steigerung der alveolaren Kohlensäurespannung unter allen Umständen zu einer gleichen Steigerung der Atmung führte, schließt Hasselbalch, daß die Kohlensäure in ihrer Eigenschaft als Säure auf das Atemzentrum wirkt. Sie wirkt nur, insoweit durch ihre Anhäufung der normale H'-Ionengehalt des Blutes gesteigert wird.

Zu dem gleichen Ergebnis kommt auch Winterstein<sup>1)</sup>, der das Verhalten der H'-Ionenkonzentration des Blutes und seiner CO<sub>2</sub>-Spannung und zugleich den Umfang der Lungenventilation unter der Einwirkung von Säure- und Laugeninfusionen untersuchte. Mit der Lungenventilation ging der H'-Ionengehalt des Blutes parallel, die Kohlensäuretension dagegen schwankte unregelmäßig; meist nahm sie bei Säureinfusionen ab unter steigender H'-Ionenkonzentration und zunehmender Lungenlüftung.

Dabei bekämpft Hasselbalch die Anschauung, daß sich aus einer veränderten Kohlensäurespannung in den Lungenalveolen ganz allgemein auf eine veränderte Reaktion des Blutes schließen läßt, wie das fast durchgängig geschieht. Um solchen Schluß zu rechtfertigen, muß zugleich die — nach Hasselbalch individuell wechselnde — Erregbarkeit des Atemzentrums durch künstliche Kohlensäurezufuhr geprüft und normal befunden werden<sup>2)</sup>.

Die Größe der alveolaren Kohlensäurespannung ist nach Hasselbalchs Befunden keine physiologische Konstante, vielmehr das Ergebnis der Neutralitätsregulation des Blutes und der Erregbarkeit des Atemzentrums.

Für eine spezifisch erregende Wirkung der Kohlensäure auf das Atemzentrum (bei neutraler oder schwach alkalischer Reaktion) plädiert wiederum Herlitzka<sup>3)</sup>. Nach ihm soll ihr nicht dissoziierter Anteil das wirksame Moment abgeben. Herlitzka zieht diese Wirkung auf die Lipoidlöslichkeit der Kohlensäure und sieht in ihr einen Einzelfall des allgemeinen, von ihm auf Grund mannigfacher Versuche aufgestellten Gesetzes, nach dem lipoidlösliche Stoffe durch Änderung der Löslichkeit bzw. Fällbarkeit der Zellkolloide in geringer Konzentration zu einer erhöhten Erregbarkeit der Zellen, besonders der Nervenzellen, führen.

Erwähnt sei schließlich eine Anschauung Loevenharts<sup>4)</sup>, die nicht durch direkte Versuche gestützt ist, daß die Erregung des Atemzentrums durch mäßige Kohlensäuremengen, wie durch Säuren überhaupt, infolge herabgesetzter Oxydation in ihm zustande komme.

Wenn Kohlensäurezufuhr die Atmung steigert, so war zu erwarten, daß Verminderung des Kohlensäurevorrates im Körper zu Beschränkung der Atmung führen würde. Dahinzielende Versuche sind sehr zahlreich an Mensch und Tier ausgeführt worden, teils durch mechanische Entfernung der Kohlensäure mittels längerer willkürlicher Hyperventilation, teils durch Durchströmung mit kohlensäurefreien Lösungen, teils durch Verminderung der Kohlensäurespannung durch Injektion von Alkalien. Es gelang auf jedem dieser Wege die Atmung kürzere oder längere Zeit aufzuheben, eine Apnöe zu erzeugen<sup>5)</sup>.

<sup>1)</sup> H. Winterstein, Neue Unters. über physikal.-chem. Regulierung der Atmung. Biochem. Zeitschr. **70**, p. 45 (1915). — Hier zugleich eine kritische Würdigung aller zuletzt erwähnten Arbeiten.

<sup>2)</sup> Die Bedeutung einer wechselnden Erregbarkeit des Atemzentrums gegenüber dem Kohlensäurereiz findet sich schon erörtert bei G. Henderson und M. McScarbrough, Acapnia and Shok. VI. Amer. Journ. of Physiol. **26** (1910). — Nach Henderson geht die Regulation der Atmung dahin, den Kohlensäuregehalt des Blutes auf einer bestimmten Höhe zu halten. Vgl. auch John Hopk. Hosp. Bull. **21**, 233 (1911).

<sup>3)</sup> A. Herlitzka, Sui liquidi atti a conservare la funzione dei tessuti sopravvienti. Nota sesta. Arch. di Fisiol. **10**, 261 (1912).

<sup>4)</sup> A. S. Loevenhart, Die Beziehungen des Atemzentrums zu Oxydationsprozessen. Archiv f. d. ges. Physiol. **150**, 379 (1913).

<sup>5)</sup> Es handelt sich hier um die von Miescher (F. Miescher - Rüscher, Bemerkungen zur Lehre von den Atembewegungen. Archiv f. (Anat. u.) Physiol. **1885**, 355) sog. Apnoea vera. Ihr exakter Nachweis wurde durch die schon erwähnten Versuche Fredericqs geliefert, in denen Hyperventilation eines Tieres Apnoe bei einem zweiten, mit ihm in gekreuzter Zirkulation befindlichen, hervorrief.



Schon A. Ewald<sup>1)</sup> stellte fest, daß während der durch Überventilation erzeugten Apnoe der Kohlensäuregehalt des arteriellen und auch der des venösen Blutes unter die Norm gesunken war. Letzteres läßt auf ein analoges Verhalten in den Geweben schließen. Fredericq<sup>2)</sup> zeigte dann weiter, daß zugleich auch eine erhebliche Herabsetzung der Kohlensäurespannung des Blutes besteht, die bis auf weniger als die Hälfte der Norm gehen kann. — Apnoe mit verminderter Kohlensäurespannung des Blutes sah weiter Hougardy<sup>3)</sup> nach Injektion von Natronlauge oder Soda — also kohlensäurebindender Stoffe — ins Blut bei Hunden und Kaninchen, und gleiches in ausgeprägterem Maße bei demselben Vorgehen an tief narkotisierten Hunden Mosso<sup>4)</sup>.

Sehr gut illustrieren Wintersteins<sup>5)</sup> Versuche die Bedeutsamkeit der Blutkohlensäure als Atemreiz. Durchspülung neugeborener Tiere mit kohlensäurefreien Flüssigkeiten ließ Apnoe bestehen, sogar da, wo zugleich Sauerstoffmangel vorhanden war. Im letzteren Falle kam es ohne Atmungserregung zur Erstickung.

Am Menschen haben Haldane und Priestley<sup>6)</sup> sowie Haldane und Poulton<sup>7)</sup> genauer die durch Hyperventilation erzeugte Apnoe untersucht. Auch hier zeigte sich, daß bei erheblicher Entfernung der Kohlensäure aus dem Blute die Atmung, selbst beim Vorhandensein eines gewissen Grades von Sauerstoffmangel, nicht angeregt zu werden braucht. — Daß aber auch für die Apnoe, wie für die normale Atmung (vgl. S. 96), der Sauerstoffgehalt des Blutes Bedeutung hat, geht aus den Beobachtungen von Hill und Flack<sup>8)</sup>, sowie von Leimdörfer<sup>9)</sup> hervor. Erstere fanden, daß die bei forcierte Atmung eintretende Apnoe länger als normal dauert, wenn reiner Sauerstoff anstatt Luft geatmet war; letzterer, daß der erste Atemzug nach bestandener Apnoe bei einer höheren alveolaren Kohlensäurespannung einsetzt, wenn Sauerstoff geatmet war, als nach Luftatmung.

Während bei den Säugern Apnoe sicher mit dem Kohlensäuregehalt des Blutes in Zusammenhang steht, soll nach Babák und Dédek<sup>10)</sup> bei Fischen (*Cobitis*) dies nicht der Fall sein. Hier soll selbst bei Vorhandensein genügender Kohlensäuremengen im Körper reichliche Sauerstoffversorgung des Blutes zu Apnoe führen.

Y. Henderson<sup>11)</sup> hat versucht, der Akapnie eine besondere pathogenetische Bedeutung zuzusprechen. Er sieht in ihr die Ursache der Erscheinungen

<sup>1)</sup> A. Ewald, Zur Kenntnis der Apnoe. *Archiv f. d. ges. Physiol.* **7** (1875).

<sup>2)</sup> L. Fredericq, Sur la cause de l'apnée. *Arch. de Biol.* **17**, 561.

<sup>3)</sup> A. Hougardy, Apnée par injection intraveineuse de soude etc. *Arch. intern. de Physiol.* **1**, 17 (1904).

<sup>4)</sup> A. Mosso, L'acpnia prodotta par les injections de soude dans le sang. *Arch. ital. de Biol.* **42**, 186 (1904).

<sup>5)</sup> H. Winterstein, Die Regulierung der Atmung durch das Blut. *Archiv f. d. ges. Physiol.* **138**, 167 (1911). — Vgl. auch: Y. Henderson, Fatal apnoea and the shok problem. *John Hopk. Hosp. Bull.* **21**, 233 (1911).

<sup>6)</sup> J. S. Haldane and J. G. Priestley, The regulation of the lung-ventilation. *Journ. of Physiol.* **32**, 226 (1905).

<sup>7)</sup> J. S. Haldane and E. P. Poulton, The effects of want of oxygen on respiration. *Journ. of Physiol.* **37**, 390 (1908).

<sup>8)</sup> L. Hill and M. Flack, The effect of excess of carbon dioxide etc. *Journ. of Physiol.* **37**, 77 (1908).

<sup>9)</sup> A. Leimdörfer, Über die Gasspannung in der Lunge, bei der zwingend ein neuer Atemzug ausgelöst wird. *Biochem. Zeitschr.* **22**, 45 (1909).

<sup>10)</sup> Babák u. Dédek, l. c. "

<sup>11)</sup> Y. Henderson, Fatal apnoea and the shok problem. *John Hopk. Hosp. Bull.* **21**, 233 (1911) und: Acapnia and Shok. *Amer. Journ. of Physiol.* **21**, 126 (1909).

des Shoks. Den Atem- und den Herzstillstand beim Shok faßt Henderson auf als Folge von Kohlensäuremangel im Blute, der durch eine, sei es durch Schmerz, sei es aus anderer Ursache hervorgerufene Überventilation der Lungen herbeigeführt ist. Durch künstlich gesteigerte Lungenventilation will er bei Hunden einen Zustand erzeugt haben, der dem Shok ähnlich war.

Zum Schlusse sei noch einer Anschauung von Winterstein<sup>1)</sup> Raum gegeben über das Wesen der Kohlensäurewirkung auf die Atmung. Im vorstehenden wurden neben erregenden auch lähmende Wirkungen der Kohlensäure auf die Atmung besprochen und die Verschiedenheit der Wirkung mit der  $\text{CO}_2$ -Konzentration in Beziehung gebracht.

Winterstein hebt nun hervor, daß diese beiden gegensätzlichen Wirkungen nebeneinander an verschiedenen Körpersystemen vorkommen können, so daß das eine erregt, das andere gelähmt wird. Das kann durch eine verschiedene Empfindlichkeit sehr wohl erklärt werden. Winterstein glaubt aber, daß man nicht beides als direkte Wirkung desselben Agens ansehen kann und bezieht deshalb die erregende Wirkung auf den Säurecharakter der Kohlensäure, also auf die erhöhte  $\text{H}^+$ -Ionenkonzentration, zu der sie führt, wogegen er die lähmende Wirkung als die spezifische Kohlensäurewirkung betrachtet.

**D. Die Wirkung der Kohlensäure auf den Kreislauf.** Seit langem schon ist bekannt, daß die Kohlensäure vielfältige Wirkungen auf den Kreislauf ausübt. Der erste, der umfassendere Untersuchungen darüber anstellte, war Traube<sup>2)</sup>. Er brachte Gasmischungen mit hohem Kohlensäuregehalt zur Einatmung, die jedoch so sauerstoffreich waren, daß kein Sauerstoffmangel zustande kam. Spätere Untersuchungen zeigten, daß die Kohlensäure auf verschiedene an der Gestaltung des Kreislaufs beteiligte Faktoren wirkt, auf das Herz, die Gefäße, das Vaguszentrum und das vasomotorische Zentrum, so daß der schließliche Effekt ein Produkt des Zusammenwirkens der einzelnen Teilwirkungen darstellt. — Es empfiehlt sich deshalb zunächst die Einzelwirkungen, dann das Gesamtergebnis zu besprechen.

a) Die Wirkung der Kohlensäure auf das **Herz** ist sowohl an wirbellosen Tieren wie an Wirbeltieren untersucht worden. Von ersteren dienten bisher für diese Versuche Aplysien, Weinbergschnecken, Krebse. Aplysienherzen, die mit kohlensäurehaltiger Flüssigkeit gefüllt wurden, benutzte Straub<sup>3)</sup>. Sie sind gegen Kohlensäure sehr empfindlich. Es tritt Verlangsamung der Kontraktionen und starke Erhöhung des Herztonus ein. Starken Tonus zeigt auch das leere Aplysienherz. Straub erklärt ihn als Wirkung der im Herzen selbst gebildeten und nicht fortgeführten Kohlensäure.

Am Herzen von *Helix pomatia* stellte L. Evans<sup>4)</sup> den gleichen Effekt der Kohlensäure fest: Verlangsamung der Schlagfolge und maximale tonische Contractur. Evans suchte zugleich zu entscheiden, ob die Contractur einen aktiven Vorgang darstelle, durch Aufnahme von Elektrogrammen. Er fand meist keine Schwingungen der Galvanometersaite, so daß er einen aktiven Vorgang für unwahrscheinlich hält.

<sup>1)</sup> H. Winterstein, Die Regulierung der Atmung durch das Blut. Archiv. f. d. ges. Physiol. **138**, 167 (1911). — Vgl. auch: Y. Henderson, Fatal apnoea and the shok problem. John Hopk. Hosp. Bull. **21**, 233 (1911).

<sup>2)</sup> M. Traube, Gesammelte Beiträge z. Physiol. u. Pathol. **1**, 282, 332, 387, 752.

<sup>3)</sup> W. Straub, Zur Physiologie des Aplysienherzens. Archiv f. d. ges. Physiol. **86**, 504 (1901).

<sup>4)</sup> C. L. Evans, Toxikologische Untersuchungen an bioelektrischen Strömen. 3. Mitt. Zeitschr. f. Biol. **59**, 397 (1913).

Dagegen konnte Hoffmann<sup>1)</sup>, der am Herzen des Flußkrebsses gleich falls eine tonische Kontraktion durch Kohlensäure fand, diese als auf einem Tetanus beruhend nachweisen.

Bemerkenswert ist die Beobachtung von Evans, daß bei Auswaschung der Kohlensäure aus dem Schneckenherzen die Erholung bis zum Maximum der mechanischen Leistung der Kohlensäureentfernung parallel geht. Danach scheint bei Schneckenherzen eine optimale Kohlensäurespannung nicht zu bestehen, wie sie von Jerusalem und Starling<sup>2)</sup> am Säugetierherz konstatiert wurde (vgl. S. 103).

Von Wirbeltierherzen kam wiederholt das des Frosches zur Untersuchung. Zuerst scheinen Castell<sup>3)</sup> und später Schiffer<sup>4)</sup> es benutzt zu haben. Sie ließen reine Kohlensäure oder hochkonzentrierte Kohlensäuremischungen oder kohlensäurehaltiges Blut auf das Herz wirken und beobachteten Verlangsamung bis Stillstand der Herzschläge. Bei folgendem Aufenthalt in Luft trat wieder normales Verhalten ein.

In neuerer Zeit hat W. Straub<sup>5)</sup> diese Versuche am suspendierten Froschherzen wieder aufgenommen, durch dessen Kammer er einen Gasstrom leitete. Genaue Dosierung bestand nicht. Auch er findet abnehmende Frequenz, aber auch abnehmende Höhe der Herzschläge bis zum Stillstand, also eine Schädigung der Erregungs- und Energieproduktion. Nach der modernen Nomenklatur wirkte in den angewendeten — wohl hohen — Dosen die Kohlensäure negativ chronotrop und inotrop. Dabei war die Erregbarkeit für künstliche Reize zunächst gesteigert; die Kohlensäure wirkte also zuerst positiv bathmotrop, später negativ bathmotrop.

Bemerkenswert ist, daß die Vorhöfe früher zu schlagen aufhören als der Ventrikel, sich aber rascher erholen, so daß sie schon im normalen Rhythmus schlagen, während der Ventrikel noch in gruppenweise erfolgenden Schlägen, weiterhin mit einzelnen systolischen Ausfällen, tätig ist.

Auch Galeotti und Signorelli<sup>6)</sup> finden am suspendierten, in Kohlensäure gehaltenen Herzen des rückenmarklosen Frosches eine nach 15—20 Minuten beginnende Verlangsamung des Herzschlages und Abnahme der Kontraktionshöhe. Dasselbe konnten sie auch am Kröten- und Schildkrötenherzen feststellen, die sich in Ringerlösung befanden, durch welche Gasgemische mit 1 Teil O<sub>2</sub> zu 9 Teilen CO<sub>2</sub> hindurchgeleitet wurden. Nach längerer Zeit trat Verlangsamung und Verkleinerung der Kontraktionen ein.

Eigentümlich verhielt sich das mit Kohlensäure behandelte Froschherz, wenn ihm reiner Sauerstoff zugeleitet wurde. Es stellte dann seine Tätigkeit sofort nach einigen Zuckungen ein. Der Stillstand dauerte bis zu einigen Minuten, worauf sich wieder regelmäßige oder unregelmäßige Kontraktionen einstellten. Auch erneute Kohlensäurezufuhr bringt das Herz alsbald wieder zum Schlagen.

Verlangsamung des Herzschlages und Abnahme seiner Stärke sahen am Schildkrötenherzen Bottazzi<sup>7)</sup>, und am Frosch- und Schildkrötenherzen

<sup>1)</sup> P. Hoffmann, Der Herzschlag des Flußkrebsses usw. Zeitschr. f. Biol. **59**, 312 (1913).

<sup>2)</sup> Jerusalem and Starling, Journ. of Physiol. **40**, 279 (1910).

<sup>3)</sup> Castell, zit. nach Hermann, Lehrbuch d. experim. Toxikologie. Berlin 1878, S. 118.

<sup>4)</sup> J. Schiffer, zit. nach Hermann, ebenda.

<sup>5)</sup> W. Straub, Über die Wirkung der Kohlensäure am ausgeschnittenen suspendierten Froschherzen. Archiv f. experim. Pathol. u. Pharmakol. **45**, 380 (1901).

<sup>6)</sup> G. Galeotti e E. Signorelli, Influenza dell' anidride carbonica e dell'ossigeno sul cuore etc. Rendiconti della R. Acad. dei Lincei Roma **18**, 643 (1910).

<sup>7)</sup> F. Bottazzi, Zeitschr. f. allgem. Physiol. **9**, 368 (1909).



Jerusalem und Starling<sup>1)</sup>. Letztere hielten die Herzen in Gaskammern, die mit 7—16% CO<sub>2</sub> gefüllt waren, oder durchspülten sie mit Ringerlösung, welche mit Luftkohlensäuremischung gesättigt war. — Ketcham, King jr. und Hooker<sup>2)</sup> prüften die Ergebnisse der letzteren an Schildkrötenherzen nach, dehnten ihre Versuche aber auch auf Katzenherzen aus. Für das Kaltblüterherz bestätigten sie die Befunde von Jerusalem und Starling, indem sie feststellten, daß Durchspülung des Herzens mit einer 2 1/2 % CO<sub>2</sub> bei Sauerstoffüberschuß enthaltenden Ringerlösung die Herzkraft schädigt.

So finden alle bisher genannten Autoren, daß auf das Kaltblüterherz die Kohlensäure lähmend wirkt. Nur Göthlin<sup>3)</sup> gab an, daß ein mit alkalischer Lösung durchspültes Froschherz kräftiger schlage in einer Atmosphäre, die neben Sauerstoff noch 7% Kohlensäure führe, als in reinem Sauerstoff, und Clark<sup>4)</sup>, daß die Tätigkeit eines geschwächten Froschherzens durch Zugabe von CO<sub>2</sub> zur Durchströmungsflüssigkeit gefördert werde.

Anders ist es am Säugetierherzen, an dem gleichfalls mehrfach die Wirkung der Kohlensäure untersucht worden ist. Es ergab sich hier, daß verschiedene Dosierung der Kohlensäure zu ganz verschiedenen Ergebnissen führt.

Das zeigen besonders die Versuche von Groß<sup>5)</sup>. Er durchströmte Herzen von Hunden, Katzen, Kaninchen vom Coronargefäßsystem aus mit Ringerlösung, deren Zusammensetzung er in verschiedener Weise variierte. Sättigte er sie mit Kohlensäure, so trat Verlangsamung und Schwächung der Herztätigkeit ein, es folgte Herzstillstand und Unerregbarkeit für künstliche Reize. Zusatz geringer Mengen kohlensaurer Salze zur Ringerlösung verstärkte dagegen die Herzkontraktionen, besonders bei Herzen, die infolge längerer Durchströmung geschwächt waren. Diese günstige Wirkung hatte schon Rusch<sup>6)</sup> gefunden; sie ist später am isolierten Kaninchenherzen genauer von Neukirch und Rona<sup>7)</sup> studiert worden. Nach den Ergebnissen der letzteren dürfte diese Wirkung dem Carbonat-Ion zukommen und nicht — jedenfalls nicht allein — einer Änderung der H<sup>+</sup>-Ionenkonzentration zuzuschreiben sein.

Nach einer besonderen Methode am isolierten Herz-Lungenpräparat von Säugern deckten Jerusalem und Starling<sup>8)</sup> die Art der Kohlensäurewirkung auf die Herzaktion noch weiter auf. Sie fanden — in Übereinstimmung mit einer früheren Angabe von Y. Henderson<sup>9)</sup> —, daß Zunahme der Kohlensäurespannung im Blute zu einer Erweiterung des Herzens in Systole und Diastole führt. Aber dabei sind je nach der Konzentration der Kohlensäure die Effekte im einzelnen verschieden. Bei hohen Kohlensäurespannungen —

<sup>1)</sup> E. Jerusalem and E. H. Starling, On the significance of carbon dioxide for the heart beat. *Journ. of Physiol.* **40**, 279 (1910).

<sup>2)</sup> C. S. Ketcham, F. T. King jr. and D. R. Hooker, The effect of carbon dioxide on the isolated heart. *Amer. Journ. of physiol.* **31**, 64 (1913). In gleichem Sinne sprechen die Ergebnisse von Pietrkowski: Leitfähigkeitsmessungen am überlebenden Herzen. *Archiv f. d. ges. Physiol.* Bd. 172, p. 513 (1918).

<sup>3)</sup> G. F. Göthlin, Skand. *Archiv f. Physiol.* **7** (1901).

<sup>4)</sup> A. F. Clark, The action of ions upon the frog's heart. *Journ. of physiol.* **47**, p. 66 (1914).

<sup>5)</sup> E. Groß, Die Bedeutung der Salze der Ringerschen Lösung für das isolierte Säugetierherz. *Archiv f. d. ges. Physiol.* **99**, 264 (1903).

<sup>6)</sup> H. Rusch, Experimentelle Studien über die Ernährung des isolierten Säugetierherzens. *Archiv f. d. ges. Physiol.* **73**, 535 (1898).

<sup>7)</sup> P. Neukirch u. P. Rona, Beiträge zur Physiologie des isolierten Säugetierherzens. *Archiv f. d. ges. Physiol.* **148**, 285 (1912).

<sup>8)</sup> Jerusalem und Starling, On the significance of carbon dioxide. *Journ. of Physiol.* **40**, 279 (1910).

<sup>9)</sup> Y. Henderson, *Amer. Journ. of Physiol.* **21**, 148 (1908).

zwischen 12 und 20% CO<sub>2</sub> — betrifft die Erweiterung des Herzens mehr die Systole, als die Diastole, so daß das Herzschlagvolumen vermindert ist. Dagegen wächst das Herzschlagvolumen bei Kohlensäurespannungen, die von 2 auf 8% steigen. — Letzteres bestätigten bei Benutzung der gleichen Methode Ketcham, King und Hooker (a. a. O.), die zugleich eine Erweiterung der Lungengefäße feststellten.

Bei Säugern gibt es also ein Optimum der Kohlensäurekonzentration für die Herztätigkeit. Diese Tatsache konnte auch durch Mathison<sup>1)</sup> bestätigt werden.

Aus Versuchen, die Mansfeld<sup>2)</sup> in jüngster Zeit ausgeführt hat, muß man schließen, daß, ebenso wie für die Atemtätigkeit, auch für die Herzbewegung unter normalen Verhältnissen die Kohlensäure den adäquaten Reiz darstellt. Durchspülungen von Frosch- und Krötenherzen mit kohlensäurefreier Ringerlösung, ebenso von Warmblüterherzen nach Langendorfs Methode ergaben, daß die Herzschlagfrequenz immer geringer wird und der Rhythmus sich derart ändert, daß zunächst Nodalrhythmus eintritt, dann Kammerautomatik; endlich kommt es zum Herzstillstand. Der Kohlensäuremangel wirkt allein auf die Reizbildungsapparate des Herzens, während Erregbarkeit, Reizleitung, Kontraktilität erhalten bleiben.

b) Die Wirkung, die die Kohlensäure auf die Blutgefäße bzw. deren Muskulatur ausübt, kommt rein nur zum Vorschein nach Isolierung der Gefäße vom vasomotorischen Zentrum. Am klarsten sind die Versuchsbedingungen bei Benutzung ausgeschnittener Arterienstücke. An solchen fand Cow<sup>3)</sup>, indem er sie in Ringerlösung brachte, durch die Kohlensäure hindurchperlte, daß eine Erweiterung der Gefäße eintrat. Ebenso fand Hooker<sup>4)</sup> daß schon geringe Kohlensäuremengen die Gefäße zur Erweiterung bringen. Er bezieht diese auf eine Erschlaffung der Constrictoren. Waren die Gefäßmuskeln rhythmisch tätig, so hörte unter Kohlensäurewirkung die rhythmische Tätigkeit auf.

Erweiterung der Blutgefäße sah auch Bayliss<sup>5)</sup> an den Gefäßen der vom Zentralnervensystem getrennten Hinterextremitäten von Fröschen, wenn er diese mit kohlensäuregesättigter Ringerlösung — abwechselnd mit luftgesättigter — durchströmte. In Versuchen von Severini<sup>6)</sup> und Tomita<sup>7)</sup> findet sich der gleiche Effekt.

Vielfach ist im Beginn der Erstickung eine Erweiterung der Hirngefäße festgestellt worden<sup>8)</sup>. Jedoch kann diese nicht ohne weiteres auf die Wirkung der Kohlensäurestauung bezogen werden. Daß letztere an sich — ohne wesentlichen Sauerstoffmangel — die Hirngefäße zu erweitern vermag, zeigen Versuche von Schwarz und Lemberger<sup>9)</sup>, die sie bei Zufuhr gemessener Kohlensäuremengen mit der Atmung feststellen konnten.

<sup>1)</sup> G. C. Mathison, The action of asphyxia upon the spinal animal. Journ. of Physiol. **41**, 416 (1910).

<sup>2)</sup> G. Mansfeld u. v. Szent-Györgyi: Untersuch. üb. d. Ursache d. Herzschlages. Pflügers Archiv **184**, 236 (1920).

<sup>3)</sup> D. Cow, Some reactions of surviving arteries. Journ. of Physiol. **42**, 125 (1911).

<sup>4)</sup> D. R. Hooker, The effect of carbon dioxide and of oxygen upon muscular tone etc. Amer. Journ. of Physiol. **31**, 47 (1912).

<sup>5)</sup> W. M. Bayliss, The action of carbon dioxide on blood vessels. Journ. of Physiol. **26**, 5 (1901).

<sup>6)</sup> L. Severini, zit. nach Bayliss, Ergebnisse d. Physiol. **5** (1906).

<sup>7)</sup> Ch. Tomita, Über die Hyperämie der Haut usw. Archiv f. d. ges. Physiol. **116**, 299 (1907).

<sup>8)</sup> Literaturangaben bei: C. Schwarz u. Fr. Lemberger, Über die Wirkung kleinster Säuremengen auf die Blutgefäße. Archiv f. d. ges. Physiol. **141**, 149 (1911).

In älteren Versuchen, die methodisch nicht mehr ganz den heutigen Ansprüchen genügen, haben Ludwig und Mosso den Effekt der Kohlensäure auf die Weite der Nierengefäße festgestellt. Nach ihren Befunden würde Kohlensäure geringer Spannung zunächst als Reiz für die Vasoconstrictoren wirken, bei längerer Einwirkung zur Erweiterung führen.

Eindeutig haben Schwarz und Lemberger den gefäßerweiternden Effekt der Kohlensäure an den Blutgefäßen der nervös isolierten Submaxillardrüse von Katzen feststellen können. Diese Versuche geben zugleich auch näheren Aufschluß über die Art der Kohlensäurewirkung. Sie zeigen, daß auch im lebenden Tiere der Angriffsort der Kohlensäure, von dem ihre gefäßerweiternde Wirkung ausgeht, peripher — in den betreffenden Organen — liegt. Da die Erweiterung auch an mit Nicotin vergifteten Tieren zustande kommt, ist der Angriffsort an der Stelle gelegen, an der auch das Adrenalin wirksam wird.

Schwarz und Lemberger haben nun neben der Kohlensäure noch eine Anzahl anderer Säuren zum Vergleich herangezogen. Es ergab sich dabei, daß diejenigen Säuren, die stärker sind als die Kohlensäure, in demselben Sinne wirken. Da diese Säuren aber die Kohlensäurespannung im Blute steigern, kann es sich auch bei ihnen um eine Kohlensäurewirkung handeln.

Im Hinblick auf ihre Ergebnisse glauben Schwarz und Lemberger, daß die Erweiterung der Gefäße, die in arbeitenden Organen — Muskeln, Drüsen — eintritt, durch die dabei vor sich gehende Steigerung der Kohlensäurespannung in ihnen selbst zustande gebracht wird. Die Möglichkeit dieser peripherischen Wirkung ist zuerst von Gaskell<sup>1)</sup> erörtert worden, dem sich später Henderson und Loewy<sup>2)</sup>, Barcroft<sup>3)</sup> u. a. anschlossen. Entgegen dieser Anschauung fand allerdings Weber<sup>4)</sup>, daß bei Suggestion von Bewegungsvorstellungen in der Hypnose eine Volumsvermehrung der in Betracht kommenden Körperteile auch dann zustande kommt, wenn die Bewegung selbst nicht ausgeführt wird.

Schließlich haben Barcroft und Dixon<sup>5)</sup> und später auch Markwalder und Starling<sup>6)</sup> die erweiternde Wirkung der Kohlensäure auch für die Kranzgefäße des Herzens nachgewiesen. Letztere geben an, daß mit Zunahme der Kohlensäure im Coronarblut auch eine Erweiterung des Herzens selbst eintritt.

c) Entgegengesetzt ist der Effekt der Kohlensäure, es kommt also zu einer Verengung der Blutgefäße, wenn diese mit dem vasomotorischen Zentrum in Verbindung stehen. Es handelt sich um eine Reizung des vasomotorischen Zentrums durch die Kohlensäure, die zuerst von Thiry<sup>7)</sup> beobachtet wurde. Mit der Gefäßverengung ging eine starke Ausdehnung des Herzens einher. Die Gefäßwirkung blieb aus nach Halsmarkdurchschneidung.

Thiry benutzte Gasmischungen von  $\frac{1}{3}$  Kohlensäure und  $\frac{2}{3}$  Sauerstoff. Er beobachtete die Gefäßverengung direkt, z. B. am Kaninchenohr. Sie wurde später onkometrisch nachgewiesen an den Darmgefäßen von Mathison<sup>8)</sup>. Auch die von Loewy und Wechselmann<sup>9)</sup> gefundene Tatsache, daß

<sup>1)</sup> W. H. Gaskell, Journ. of Physiol. **3**, 48 (1880).

<sup>2)</sup> V. E. Henderson u. O. Loewy, Über den Einfluß des Pilocarpins usw. Archiv f. experim. Pathol. u. Pharmakol. **53**, 62 (1905).

<sup>3)</sup> J. Barcroft, Journ. of Physiol. **36** (1908).

<sup>4)</sup> E. Weber, Über willkürlich verschiedene Gefäßinnervation beider Körperseiten. Archiv f. (Anat. u.) Physiol. **1909**, 359.

<sup>5)</sup> Barcroft and Dixon, Journ. of physiol. **35** (1907). Auch Barcroft, The respirat. function of the blood. Cambridge 1914, p. 152 ff.

<sup>6)</sup> Markwalder and Starling, Blood flow through the coronary circulation. Journ. of physiol. **47**, p. 275 (1914).

<sup>7)</sup> Thiry, Über das Verhalten der Gefäßnerven bei Störungen der Respiration. Centralbl. f. d. med. Wissensch. **1864**, 722.

<sup>8)</sup> G. C. Mathison, The effect of asphyxia upon medullary centres. I. The Vasomotor centre. Journ. of Physiol. **42**, 283 (1911).

<sup>9)</sup> A. Loewy und W. Wechselmann, Zur Physiologie und Pathologie des Wasserwechsels usw. Virchows Arch. Bd. 206 (1911) p. 79.



Kohlensäureeinatmung die physikalische Wasserdampfabgabe seitens der Haut herabsetzt, spricht für die zustandegekommene Kontraktion der Hautgefäße. In Loewy-Wechselmanns Versuchen handelte es sich um Einatmung einer Luft mit relativ geringer, nur wenige Prozente betragender  $\text{CO}_2$ -Beimischung.

Als Ausdruck der Gefäßkontraktion betrachtete man das stets vorhandene erhebliche Steigen des Blutdrucks bei Kohlensäureeinatmung, das zuerst Traube<sup>1)</sup>, der 21%  $\text{CO}_2$  neben einem Überschuß von Sauerstoff benutzte, beschrieben zu haben scheint. Jedoch ist angesichts der erwähnten Änderungen des Herzschlagvolumens dieser Schluß nicht zwingend; erst die direkte Beobachtung der Gefäßverengung weist auf das Bestehen einer Beziehung zwischen Blutdrucksteigerung und Reizung des Vasomotorenzentrums hin.

Spätere Untersuchungen haben gezeigt, daß das medullare Vasomotorenzentrum sehr empfindlich gegen Kohlensäure ist. Friedländer und Herter<sup>2)</sup> sowie Kaya und Starling<sup>3)</sup> fanden die Blutdrucksteigerung schon bei  $6\frac{1}{2}$  bis 7% Kohlensäure in der Inspirationsluft, Mathison schon bei 5%  $\text{CO}_2$ . Letzterer hat besonders eingehend und mit besonders exakter Methodik die Wirkung der Kohlensäure auf das vasomotorische System untersucht. Er findet, daß nicht nur das vasomotorische Zentrum in der Medulla oblongata auf Kohlensäure reagiert, sondern auch die spinalen vasomotorischen Zentren. Allerdings sind diese weit weniger empfindlich, so daß erst eine Atemluft mit 25% Kohlensäure einen Reizeffekt auf sie auslöst.

Auf Grund von Mathisons Versuchen, sowie solcher von Itami, in denen gleichzeitig Blutdruck, Herz- und Darmvolumen bei Atmung von Kohlensäure in verschiedenen Dosen verzeichnet wurden, muß man schließen, daß die Blutdrucksteigerung zweierlei Ursachen hat: Bei niedrigen  $\text{CO}_2$ -Konzentrationen ist der wirksame Faktor das gesteigerte Herzschlagvolumen, bei höheren kommt dazu eine Blutgefäßverengung.

Itami<sup>4)</sup> ließ Hunde ein Gasmisch mit einem bis zu 10 % betragenden Kohlensäuregehalt atmen. Die dabei einsetzende Gefäßkontraktion kam auch zustande, wenn die zu den Gefäßen führenden Nerven durchschnitten waren. Eine direkte Einwirkung der Kohlensäure auf die Gefäßwand lehnt Itami ab, dagegen nimmt er als Ursache der Vasokonstriktion, die bei Einatmung einer mehr als 8%  $\text{CO}_2$  enthaltenden Luft eintritt, neben der Wirkung auf das vasomotorische Zentrum eine Mitwirkung der Nebennieren im Sinne einer erhöhten Adrenalinabgabe an.

Bei relativ geringen Kohlensäureeinatmungen (ca. 6%  $\text{CO}_2$ ) sah Mathison das Auftreten Traube-Heringscher Wellen, bei stärkeren nicht regelmäßig. Kropeit sah sie meist noch bei Einatmung von 20—30%  $\text{CO}_2$  neben 20% Sauerstoff<sup>5)</sup>.

Steigt die Kohlensäurekonzentration der Inspirationsluft auf über 30%, so fällt der erregende Effekt fort. Friedländer und Herter sahen bei Einatmung von 60—80%  $\text{CO}_2$  und Kropeit bei Benutzung von 80% Kohlensäure neben 20% Sauerstoff nach kurzer Erhöhung des Blutdruckes bald ein Sinken unter die Norm, das immer ausgesprochener wurde, bis Herzstillstand eintrat. Dasselbe sah auch Marés<sup>6)</sup>, der gleichfalls 80%  $\text{CO}_2$  zur Einatmung benutzte.

<sup>1)</sup> L. Traube, Allgem. med. Centralbl., Dez. 1863; Centralbl. f. d. med. Wissensch. 1864, 32; 1865, 881.

<sup>2)</sup> C. Friedländer u. E. Herter, Über die Wirkung der Kohlensäure auf den tierischen Organismus. Zeitschr. f. physiol. Chemie 2, 99 (1878).

<sup>3)</sup> Kaya und Starling, Journ. of Physiol. 39, 346 (1909).

<sup>4)</sup> S. Itami, The action of carbon dioxide on the vascular system. Journ. of physiol. 45, p. 338 (1913).

<sup>5)</sup> A. Kropeit, Die Kohlensäure als Atmungsreiz. Archiv f. d. ges. Physiol. 73, 438.

<sup>6)</sup> F. Marés, Über Dyspnöe und Asphyxie. Archiv f. d. ges. Physiol. 91, 529 (1902).

Der Blutdruck sank, wieder nach kurzem Anstieg, bald bis zur Abszisse ab. Dabei wurden die Blutdruckschwankungen immer flacher. Dasselbe ergaben die Versuche von Hill und von Magyary-Kossa.

Marés leugnet auf Grund seiner Ergebnisse überhaupt die erregende Wirkung der Kohlensäure auf den Blutdruck. Daß er sie nicht sah, beruht auf den hohen, von ihm verwendeten  $\text{CO}_2$ -Konzentrationen.

Das Sinken des Blutdruckes unter hohen Kohlensäuredosen dürfte zwei Ursachen haben; einmal die zunehmende Schwächung der Herzkraft, sodann aber auch Gefäßlähmungen. Wenigstens sind auf Lähmungen des Splanchnicus zu beziehende Erweiterungen der Gefäße der Bauchhöhle gefunden worden.

Weitere Untersuchungen Mathisons<sup>1)</sup> ergaben nun, daß Sauerstoffmangel — das steht in Gegensatz zu Ergebnissen gleichartiger Versuche von Y. Henderson<sup>2)</sup> und Sollmann und Pilcher<sup>3)</sup>, aber in Übereinstimmung mit solchen von Hill und Flack<sup>4)</sup> und später ausgeführten von Barcroft (The respir. funct. of the blood, p. 154) — und daß ebenso auch Injektion organischer Säuren in die Venen dieselbe Wirkung auf die Vasomotoren haben wie die Kohlensäure in mäßiger Konzentration. Er schließt daraus, daß diese Wirkung einer allen diesen drei Faktoren gemeinsamen Eigenschaft zukommen müsse und sieht als wirksames Moment die Steigerung der  $\text{H}^+$ -Ionenkonzentration des Blutes an.

In tiefer Narkose, in der Kohlensäure ohne Einfluß auf den Umfang des Herzschlages ist, führt sie nicht zu Blutdrucksteigerung, wohl aber kommt es zu ihr bei gleicher Kohlensäurekonzentration in leichter Narkose, in der der Herzschlag verstärkt ist<sup>5)</sup>.

Das Gegenstück der Kohlensäurezufuhr, der durch forcierte Lungenventilation herbeigeführte Kohlensäuremangel im Blute und die dadurch zustande kommende Apnöe ist, soweit ich sehe, in ihrem Einfluß auf die Zirkulation nicht genauer untersucht worden. Bemerkenswert ist, daß sie beim Menschen mit Gefäßerweiterung, wenigstens mit Erweiterung der äußeren Gefäße des Kopfes einhergeht. Liljestrand, Wollin und Nilsson<sup>6)</sup> sahen sie als konstante Begleiterin der Apnöe in allen ihren Versuchen. Eine sichere Deutung für ihr Zustandekommen kann vorläufig nicht gegeben werden.

d) Eine weitere Wirkung der Kohlensäure betrifft das **Herzvaguszentrum**. Zufuhr von mäßigen bis mittleren  $\text{CO}_2$ -Mengen setzt die Pulsfrequenz herab, Vagusdurchschneidung hebt diese Wirkung auf. Auch diese Tatsachen scheint zuerst Traube beschrieben zu haben. Sie gelten aber nur für diejenigen Kohlensäurekonzentrationen, die überhaupt eine erregende Wirkung äußern, d. h. bis etwa 30%  $\text{CO}_2$ . Benutzt man, wie Marés<sup>7)</sup>, 80%  $\text{CO}_2$ , so wird die Pulsfrequenz nicht merklich verlangsamt, aber der Puls wird schwächer und schwächer, bis er mit eintretendem Herzstillstand verschwindet. Marés bezog diesen Herzstillstand nicht auf eine starke Vagusreizung, sah vielmehr in ihm eine Folge der Wirkung der Kohlensäure auf den Herzmuskel selbst, eine Anschauung, die schon Friedländer und Herter geäußert hatten, und der sich später Hill und Flack anschlossen. Sie wird durch die S. 101 ff. besprochenen Versuche am isolierten Herzen gestützt. —

<sup>1)</sup> Mathison, l. c.

<sup>2)</sup> Y. Henderson, Amer. Journ. of Physiol. **21**, 121 (1908).

<sup>3)</sup> T. Sollmann and J. D. Pilcher, The reaction of the vasomotor centre to asphyxia. Amer. Journ. of Physiol. **29**, 100 (1912).

<sup>4)</sup> L. Hill and Flack, Journ. of Physiol. **37**, 90 (1908).

<sup>5)</sup> E. T. Cathcart and F. H. Clark, Journ. of physiol. **47**, p. 393 (1914).

<sup>6)</sup> G. Liljestrand, G. Wollin u. J. O. Nilsson, Untersuchung über die Ventilation bei künstlicher Atmung beim Menschen. Skand. Archiv f. Physiol. **29**, 149 (1913).

<sup>7)</sup> F. Marés, l. c.

So stellt sich die Wirkung der Kohlensäure auf die Blutzirkulation als sehr kompliziert heraus. Die Zirkulationsverhältnisse ändern sich durch Änderungen der Herztätigkeit, die teils auf Beeinflussung des Herzmuskels, teils der zu ihm tretenden Nerven (Vagus) beruhen, ferner durch Änderungen der Gefäßweite, endlich durch die Veränderungen in der Beschaffenheit des Blutes. die Abschn. B, S. 87 geschildert wurden.

Aber auch hier zeigt sich wieder die Tatsache, daß kleine Dosen erregend, große lähmend wirken.

Abb. 2 gibt eine Kurve v. Magyary-Kossas wieder, die die Wirkungen auf Herztätigkeit und Blutdruck gut erkennen läßt.

Auf die Wirkung kohlensaurer Bäder auf die Kreislaufprozesse soll hier nur kurz hingewiesen werden. Diese Wirkung setzt sich zusammen aus dem thermischen Effekt des Badewassers, dem lokalen der an die Haut sich heftenden Kohlensäurebläschen und dem allgemeinen der absorbierten Kohlensäure. Die Wirkung ist je nach der Wassertemperatur verschieden. Stets scheint eine Vergrößerung des Herzschlagvolumens sich auszubilden, das Verhalten von Blutdruck und Gefäßen wechselt jedoch mit der verschiedenen Temperatur des Badewassers. Über die Weite der kleinsten Arterien und der Capil-

laren, sowie über die Blutverteilung im verschieden temperierten Kohlensäurebade ist noch keine einheitliche Auffassung erzielt<sup>1)</sup>.

Nach Arnoldi<sup>2)</sup> ist nach einem Kohlensäurebad die vaso-konstriktorische Wirkung des Blutes erhöht, sei es durch Zunahme des Kohlensäuregehaltes, sei es durch Vermehrung der in ihm enthaltenen Adrenalinmenge.

**E. Wirkung auf das Nervensystem.** Die Kohlensäure vermag, je nach der zugeführten Dosis, auf verschiedene Teile des Zentralnervensystems zu wirken. Von denjenigen Zentren, zu welchen sie eine besondere Affinität zeigt, die also schon von geringen Kohlensäuremengen in ihrer Tätigkeit beeinflusst werden, ist be-

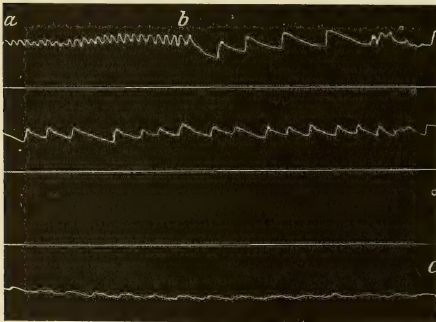


Abb. 2. a—b: Normaler Blutdruck. b: Beginn der CO<sub>2</sub>-Inhalation (Abnahme der Frequenz der Herzschläge, starke Systolen, verlängerte Diastolen; Arrhythmie). c: Herzschwäche, Sinken des Blutdruckes.

reits im Zusammenhange mit den Körpersystemen, welche sie beherrschen gesprochen worden. So von dem Atmungszentrum (vgl. S. 88 ff), dem Herzvagus- (vgl. S. 107) und dem Vasomotorenzentrum (vgl. S. 106). Die noch verbleibenden Zentren werden meist erst durch höhere Kohlensäuredosen angegriffen, und das bei den bisher besprochenen Zentren eigentümliche Verhalten der Reizung bei Zufuhr kleinerer, der Lähmung bei Zufuhr größerer Kohlensäuremengen, ist hier zum Teil nicht mehr zu beobachten.

Vor allem gilt dies von denjenigen Teilen der Großhirnrinde, mit denen das Bewußtsein verknüpft ist. Kohlensäuremengen von 30% (Friedländer und Herter, Zuntz und Loewy, Hill und Flack, Mathison) und

<sup>1)</sup> Vgl. z. B. O. Müller, Die Balneotherapie der Kreislaufstörungen. Berl. klin. Wochenschr. 25, 1145 (1913), A. Hirschfeld, Beiträge zur Wirkung der Bäder auf den Kreislauf. Veröffentl. d. Centralst. f. Balneol. I, 6 und die Literaturangaben in der Fußnote 6, S. 119.

<sup>2)</sup> W. Arnoldi, Einfluß der Kohlensäure auf die Blutgefäße usw. Zeitschr. f. experim. Pathol. 18, p. 304 (1916).



darüber lähmen die Großhirnzellen, welche die bewußte Wahrnehmung, die psychische Verknüpfung der Wahrnehmungen und die willkürliche Tätigkeit vermitteln, sie führen zur Narkose.

Die Narkose kann ohne Erregungserscheinungen eintreten (beim Frosche soll das der Fall sein (Winterstein)<sup>1)</sup>, oder es gehen ihr Reizerscheinungen voraus (beim Kaninchen), die aber oft nur 1—2 Minuten dauern.

Paul Bert<sup>2)</sup>, der sich besonders eingehend mit der Kohlensäurenarkose der Warmblüter befaßt hat, konnte feststellen, daß dabei der Gehalt des Blutes an Kohlensäure 60—70 Vol.-Proz. beträgt. Die Narkose seiner Tiere war eine so ruhige und die Erholung so vollkommen, daß er die Kohlensäure direkt als unschädliches Narcoticum empfiehlt. Neuere Versuche von Albitzki<sup>3)</sup> (vgl. S. 110) ergaben jedoch, daß diese Anschauung nur mit Einschränkungen gelten kann.

Unterhalb 25—30% CO<sub>2</sub> tritt keine vollkommene Narkose ein. Dagegen finden sich hier Störungen, die auf eine Schwächung der Hirnfunktionen deuten: Gleichgewichtsstörungen, Unfähigkeit sich aufrecht zu erhalten, Unfähigkeit zu Lagekorrekturen. Dasselbe tritt auch bei Zufuhr höherer Dosen ein, bevor es zur Narkose kommt. Diese Erscheinungen sind wie an Säugetieren, so auch am Frosche beobachtet worden, ferner auch bei Fischen. Letztere verlieren das Vermögen reflektorisch gegen den Strom zu schwimmen (Osborne und Muntz)<sup>4)</sup>, sie nehmen dann Seiten- oder Rückenlage ein (Reuß)<sup>5)</sup>, endlich erfolgt Verlust der willkürlichen Bewegungen. Nach Jolyet und Regnard<sup>6)</sup> sollen bei Fischen Kohlensäurekonzentrationen von 10—20% schädlich wirken, Winterstein<sup>7)</sup> sah Lähmungen eintreten bei Perca unter 8—9%, CO<sub>2</sub> bei Leuciscus unter 11—14%, bei Carassius unter mehr als 30%. Nach Reuss<sup>8)</sup> trat dauernde Seiten- oder Rückenlage ein bei Forellen unter 7—8%, bei Karpfen unter 14%, bei Schleien unter 24% CO<sub>2</sub>.

Auch bei wirbellosen Seetieren führt Kohlensäure zur Narkose unter vollkommener Muskeler schlaffung. Da letztere eine gute Fixation des Tieres erlaubt, empfiehlt Mayer<sup>9)</sup> die CO<sub>2</sub> als Narcoticum bei Versuchen mit solchen Tieren zu benutzen.

Bei den Narkose erzeugenden Dosen kommt es zu einem Verschwinden der Reflexerregbarkeit; mechanische oder elektrische Reizungen sensibler Nerven, des Ischiadicus oder des Trigeminus, lösen keine Bewegungen mehr aus. Auch der Cornealreflex erlischt, wenn auch spät. Bemerkenswert ist, daß die Kohlensäure in keinerlei Konzentration die Reflexerregbarkeit zu steigern vermag, auch da nicht, wo sie stark erregende Wirkungen äußert (Winterstein, Mathison).

Dagegen äußert sie, und zwar in relativ hohen Dosen, Reizeffekte auf

<sup>1)</sup> H. Winterstein, Die Regulierung der Atmung durch das Blut. Archiv f. d. ges. Physiol. **138**, 167 (1911).

<sup>2)</sup> Paul Bert, La pression barométrique. Paris 1878, p. 982ff.

<sup>3)</sup> P. Albitzki, Über die Rückwirkung resp. „Nachwirkung“ der CO<sub>2</sub> usw. Archiv f. d. ges. Physiol. **145**, 1 (1912).

<sup>4)</sup> W. A. Osborne and E. Muntz, The action of carbon dioxide on the respiration of the gold-fish. Biochem. Journ. **1**, 377 (1906).

<sup>5)</sup> H. Reuß, Die Wirkung der Kohlensäure auf die Atmung usw. Zeitschr. f. Biol. **53**, 535 (1910).

<sup>6)</sup> Jolyet et Regnard, Recherches physiologiques sur la respiration des aminaux aquat. Arch. de Physiol. norm. et Pathol. **1877**, 584

<sup>7)</sup> H. Winterstein, Beiträge zur Kenntnis der Fischatmung. Archiv f. d. ges. Physiol. **125**, 73 (1908).

<sup>8)</sup> H. Reuß, l. c.

<sup>9)</sup> A. G. Mayer, On the use of carbon dioxide in killing marine animals. Carn. Inst. Lab. Biol. Bull. **16**, 18 (1908).

die motorischen Zentren. Diese sah Matula<sup>1)</sup> beim Heuschreckenkrebs. Sättigte er das Wasser, in dem er sich aufhielt, mit Kohlensäure, so wurde das Tier unruhig, dann erfolgten heftige Streckkrämpfe, ähnlich den Strychninkrämpfen der Wirbeltiere; auch die „Flexoren“ der Kiemenblätter waren in dauernder Kontraktion, die Atmung stand dabei still, und bald trat der Tod ein. Genauer untersuchte das Eintreten von Krämpfen Mathison<sup>2)</sup> an decerebrierten Katzen. Auch bei diesen kommen sie, durch Einwirkung der Kohlensäure auf die spinalen motorischen Zentren, zustande, aber erst, wenn das Blut mit einer Gasmischung, die neben der genügenden Menge Sauerstoff 25% Kohlensäure enthielt, gesättigt wurde.

Eine besondere Erscheinung stellen die Krämpfe dar, die nach einer Vergiftung mit hohen Kohlensäuredosen (60—80%) auftreten. Schon Friedländer und Herter, Paul Bert und Benedicenti sahen sie gelegentlich, nachdem die Versuchstiere aus der Kohlensäureatmosphäre entfernt wieder atmosphärische Luft atmeten. Ihr Auftreten wurde von Albitzki<sup>3)</sup> genauer studiert. Er fand, daß sie sich bei allen Tieren hervorrufen lassen, wenn bestimmte Bedingungen erfüllt sind. Zunächst muß die Kohlensäurekonzentration der inspirierten Luft 25% oder mehr betragen, dann muß die CO<sub>2</sub>-Einatmung eine bestimmte Zeit dauern: bei 25% CO<sub>2</sub> 20 und mehr Stunden; bei 30% können die Krämpfe schon nach 5—6stündiger Inhalation eintreten, bei 40% schon nach 3—4stündiger. Endlich ist ein plötzlicher Übergang in atmosphärische Luft oder in wenig CO<sub>2</sub> enthaltende erforderlich. Die Krämpfe lassen sich vermeiden, wenn ganz allmählich der Kohlensäuregehalt der Luft vermindert wird.

Die einsetzenden Krämpfe sind tonischer — tetanischer — und klonischer Art, sie treten in Form getrennter Anfälle auf und kündigen sich an durch plötzliche starke Erweiterung der Pupillen und Verengerung der Ohrgefäße.

Albitzki sucht für das Zustandekommen dieser Krämpfe eine Erklärung zu geben. Er zieht dazu die S. 85 erwähnte Beobachtung von Bohr, Hasselbalch und Krogh heran, daß nämlich die Kohlensäure die Bindung des Sauerstoffs am Hämoglobin lockert, also zu einer Sauerstoffverarmung führt, ferner die Verminderung der Blutalkalescenz durch Kohlensäureüberschuß. Hört die Einatmung der Kohlensäure plötzlich auf, so nimmt die Sauerstoffmenge im Körper sogleich erheblich zu, unter Steigen der Blutalkalescenz, und nun soll der Sauerstoff so wirken, wie unter gewöhnlichen Verhältnissen die Zuführung kondensierten Sauerstoffes, d. h. Sauerstoffes unter mehreren Atmosphären Druck. In diesem Falle treten gleichfalls Krämpfe auf, die den unter Kohlensäurenachwirkung einsetzenden sehr ähnlich sind. —

Auch das vegetative Nervensystem wird durch die Kohlensäure beeinflusst. Besprochen wurde schon ihre Wirkung auf die Vasomotoren, später wird ihr Effekt auf die Magen-Darmmuskulatur und auf einzelne Sekretionsprozesse erörtert werden. Hier sei nur auf ein konstantes Symptom der Vergiftung mit hohen Kohlensäuredosen hingewiesen, nämlich die Pupillenerweiterung. Sie tritt ein bei Einwirkung von ca. 40% Kohlensäurekonzentration, auch wo kein Sauerstoffmangel besteht, noch bevor es zu voller Narkose gekommen ist. Sie dürfte auf einer Lähmung des autonomen Oculomotoriuszentrums beruhen.

<sup>1)</sup> J. Matula, Die Regulation der Atemrhythmik bei *Squilla mantis*. Archiv f. d. ges. Physiol. **144**, 109 (1912).

<sup>2)</sup> G. C. Mathison, The effects of Asphyxia upon medullary centres. Appendix. Journ. of Physiol. **42**, 299 (1911).

<sup>3)</sup> P. Albitzki, l. c.

**F. Wirkung auf den Nerv-Muskelapparat.** Auf die peripherischen Nerven und auf die quergestreiften Muskeln übt Kohlensäure, die in hohen Dosen, selbst in solchen, die zu akutem Tode führen, zur Einatmung kommt, keine durch größere Untersuchungsmethoden nachweisbare schädliche Wirkung aus. So geben Friedländer und Herter<sup>1)</sup> an, daß faradische Reizung der Muskeln (von Säugetieren), sei es direkt, sei es indirekt vom Nerven aus, während der Kohlensäurevergiftung ebenso wirksam sei, wie in der Norm. Auch nach dem infolge der Vergiftung eingetretenen Tode fand sich noch gute direkte und indirekte Erregbarkeit.

Demgegenüber werden ausgeschnittene Muskeln, die in reine Kohlensäure oder in Gasgemische mit hoher Kohlensäurekonzentration gebracht werden, bald unerregbar und starr. Das sahen G. Liebig, J. Ranke und Hermann<sup>2)</sup>.

Nerven, die man lokal der Kohlensäurewirkung aussetzt, werden an der betroffenen Stelle unerregbar. Jedoch bleibt ihre Leitungsfähigkeit erhalten; Reizung zentral von der vergifteten Stelle bewirkt noch Zuckung der zugehörigen Muskeln.

Werden quergestreifte Muskeln in kohlensäurefreie Lösungen gebracht, die dem Muskel seine Kohlensäure entziehen, so erlischt, wie Mansfeld<sup>3)</sup> an Froschgastrocnemien fand, ihre indirekte Erregbarkeit. Die Erregbarkeit und Leitfähigkeit der Nerven wird nicht geschädigt; auch die Kontraktilität und die direkte Erregbarkeit der Muskeln bleiben bestehen.

Untersucht man überlebende glatte Muskulatur in geeigneter Weise, so sieht man, daß die Kohlensäure sie in mannigfacher Weise beeinflusst.

Sehr eingehend ist die Kohlensäurewirkung an der isolierten Bronchialmuskulatur des Rindes von Trendelenburg<sup>4)</sup> ermittelt worden. Er brachte diese in Ringerlösung, durch die er, Kohlensäure in wechselnder Menge enthaltende, Gasgemische hindurchleitete. In mäßigen Dosen bewirkte die Kohlensäure regelmäßige Kontraktionen, auch noch bei 20% (+80% O<sub>2</sub>); 50 proz. CO<sub>2</sub> führte zu augenblicklicher starker Verkürzung. Nach dem Auswaschen trat eine größere Dehnung ein. Beim Durchleiten reiner Kohlensäure kam es nicht selten, ohne Kontraktion, zu einer Tonusabnahme. Sie ist wohl als Erstickung zu deuten. Nach Zumischung von etwas Sauerstoff oder Luft zur CO<sub>2</sub> fehlte dagegen die anfängliche Kontraktion nie.

Im Tierversuche sahen Dixon und Brodie<sup>5)</sup> als Wirkung der Kohlensäure eine Konstriktion der Bronchialmuskulatur. Einthoven<sup>6)</sup> vermißte sie nach Durchtrennung der Vagi.

An der glatten Muskulatur des Darmkanals stellte Hooker<sup>7)</sup> Versuche an. Er findet, daß in Kohlensäure-Sauerstoffgemischen arrhythmisch tätige Darmmuskulatur rhythmisch zu arbeiten beginnt. Dagegen soll bei rhythmisch tätigen Muskeln Kohlensäure den Rhythmus aufheben.

Rona und Neukirch<sup>8)</sup> sahen, daß Kohlensäure, die allein oder neben

<sup>1)</sup> C. Friedländer u. E. Herter, Zeitschr. f. physiol. Chemie **2**, 120.

<sup>2)</sup> G. Liebig, Archiv f. (Anat. u.) Physiol. **1850**, 406. — J. Ranke, *ibid.* **1864**, 420. — L. Hermann, Untersuchungen über den Stoffwechsel der Muskeln, S. 54.

<sup>3)</sup> G. Mansfeld: Beiträge z. Physiol. d. Reizerzeugung. VI. Pflügers Archiv **188**, 247 (1921).

<sup>4)</sup> P. Trendelenburg, Physiologische und pharmakologische Untersuchungen an per isolierten Bronchialmuskulatur. Archiv f. experim. Pathol. u. Pharmacol. **69**, 79 (1912).

<sup>5)</sup> Dixon and Brodie, Contribution to the physiology of the lungs. I. The bronchial musc. Journ. of Physiol. **29**, 97 (1903).

<sup>6)</sup> Einthoven, Über die Wirkung der Bronchialmuskeln usw. Archiv f. d. ges. Physiol. **51**, 367 (1892).

<sup>7)</sup> D. R. Hooker, The effect of carbon dioxide and of oxygen upon muscular tone etc. Amer. Journ. of Physiol. **31**, 47 (1912).

<sup>8)</sup> P. Rona u. F. Neukirch, Experimentelle Beiträge zur Physiologie des Darms. II. Archiv f. d. ges. Physiol. **146**, 371 (1912).



Sauerstoff zu Kaninchendärmen geleitet wurde, die sich in Tyrodelösung befanden, deren Bewegung aufhob. Da die Därme genügend mit Sauerstoff versorgt wurden, handelt es sich um einen lähmenden Effekt der Kohlensäure. Die Verfasser beziehen ihn nicht auf eine spezifische Kohlensäurewirkung, vielmehr auf den Überschuß an  $H^+$ -Ionen in der Flüssigkeit. Sie finden nämlich<sup>1)</sup>, daß für das Zustandekommen rhythmischer Darmbewegungen eine bestimmte optimale  $H^+$ -Ionenkonzentration nötig ist. Diese liegt bei  $0,5 \times 10^{-7}$  (eine Konzentration, bei der die Farbe des Neutralrotes ins Rotgelbe übergeht). Bei dieser Konzentration zeigt nun die Kohlensäure einen fördernden Einfluß auf die Darmbewegungen, und zwar einen spezifisch fördernden, insofern nämlich zwar auch andere Anionen dabei die Darmbewegungen anregen, aber nicht in so vollkommener Weise, wie das Kohlensäure-Ion.

Guggenheim und Löffler<sup>2)</sup> bestätigen die Angabe von Rona und Neukirch, daß Kohlensäure (wohl in hohen Dosen) Tonussenkung und Erlöschen der rhythmischen Bewegungen am Darm herbeiführt.

Bottazzi<sup>3)</sup> konnte am exstirpierten Oesophagus von Aplysien und von Vögeln, sowie an den freipräparierten Muskeln desselben eine Steigerung ihrer rhythmischen Kontraktionen durch Kohlensäure feststellen.

Gayda<sup>4)</sup> hat am Igeldarm gesondert die Bewegungen der Ring- und der Längsmuskulatur studiert. Er findet gleichfalls, daß für den Ablauf der Darmbewegungen Kohlensäure — neben potentiell alkalischer Reaktion — notwendig ist bzw. sie befördert. Die Tonusschwankungen beider Muskelfaserarten werden häufiger und regelmäßiger, die Pendelbewegungen häufiger.

Unter der von Magnus<sup>5)</sup> gemachten Annahme, daß das Zentrum der Darmbewegungen im Auerbachschen Plexus liege, bezieht Gayda die Wirkung der Kohlensäure auf die Darmbewegungen darauf, daß sie, entsprechend den allgemeinen Anschauungen von Herlitzka<sup>6)</sup>, die Erregbarkeit der Nervenzellen des Auerbachschen Plexus steigere.

Kohlensäuremangel hebt im Gegensatz hierzu die rhythmischen Darmbewegungen auf. Das zeigte Mansfeld<sup>7)</sup> an isolierten Darmschlingen, die er in kohlensäurefreier Ringerlösung hielt. Dabei ist die Erregbarkeit der Darmmuskulatur erhalten. Die Kohlensäure scheint, wie bei Atmung und Herz, den normalen Reiz für die Bewegungen des Darmes abzugeben.

Über die Wirkung der Kohlensäure auf die glatte Gefäßmuskulatur ist bereits S. 104 gesprochen worden. —

Bezüglich der peripherischen Nerven konnte aus den oben erwähnten Versuchen von Friedländer und Herter gefolgert werden, daß bei an Kohlensäurevergiftung gestorbenen Tieren die Erregbarkeit der motorischen Nerven ungeschwächt sei.

Am Nerven extra corpus hat Cardot<sup>8)</sup> die Frage genauer untersucht. Danach vermag die Kohlensäure den Charakter der Erregbarkeit erheblich zu verändern.

<sup>1)</sup> P. Rona u. P. Neukirch, Experimentelle Beiträge zur Physiologie des Darms. III. Archiv f. d. ges. Physiol. **148**, 273 (1912).

<sup>2)</sup> Guggenheim u. Löffler: Biochem. Zeitschr. **72**, 322 (1916).

<sup>3)</sup> F. Bottazzi, Zeitschr. f. allgem. Physiol. **9**, 368 (1909).

<sup>4)</sup> P. Gayda, Beiträge zur Physiologie des überlebenden Dünndarmes usw. Archiv f. d. ges. Physiol. **151**, 407 (1913).

<sup>5)</sup> R. Magnus, Versuche am überlebenden Dünndarm von Säugetieren. Archiv f. d. ges. Physiol. **102** u. **103** (1904).

<sup>6)</sup> A. Herlitzka, Arch. di Fisiol. **6** (1909); **8** (1910); **10** (1912).

<sup>7)</sup> G. Mansfeld, Zur Physiol. d. Reizerzeug. II. Pflügers Archiv **188**, 241 (1921).

<sup>8)</sup> H. Cardot, Modifications de l'excitabilité nerveuse par action du gaz carbonique au niveau des électrodes. Journ. de Physiol. **14**, 737 (1912).

Die Veränderungen der Erregbarkeit sollen, wenn die Kohlensäure nicht sehr lange einwirkt, nicht auf solchen der Leitung beruhen, da Kohlensäure nur auf die Pole wirkt. Bei polarer Wirkung schwankt die Erregbarkeit, je nachdem welche Elektrode unter dem Einfluß der Kohlensäure steht.

Neuerdings hat Haberlandt<sup>1)</sup> die Reizleitungsgeschwindigkeit in dem unter Kohlensäurewirkung gehaltenen N. ischiadicus des Frosches untersucht. Er findet, daß sie schnell beträchtlich abnimmt. Ob sein Schluß, daß auch die Verminderung der Reizleitungsgeschwindigkeit, die er bei tetanischer Dauerreizung des Nerven auftreten sah, auf Kohlensäureanhäufung beruht, berechtigt ist, muß noch zweifelhaft erscheinen. Bemerkenswert ist immerhin, daß auch die Aktionsströme der Nerven durch Kohlensäurewirkung und durch Tetanisieren in gleicher Weise beeinflußt werden. Nach beiden Eingriffen zeigen sich die Aktionsströme verstärkt und sehr erheblich verlängert. Das fand zuerst Waller<sup>2)</sup> und bestätigte Boruttau<sup>3)</sup>. — Während der Einwirkung der Kohlensäure verhalten sich die Aktionsströme verschieden: sie sind, nach Waller, verstärkt unter dem Einfluß geringer Kohlensäurekonzentrationen, abgeschwächt bis zur gänzlichen Aufhebung unter dem hohen.

Auch Waller nahm an, daß die nach dem Tetanisieren gefundenen Änderungen der Aktionsströme auf einer Anhäufung von Kohlensäure im Nerven beruhen.

Deutlich beeinflußt von der Kohlensäure werden die sensiblen Nervenendorgane. — Auch hier stellt der Effekt sich so dar, daß mäßige Konzentrationen erregend, hohe lähmend auf die Empfindungsorgane wirken. Das Nähere ist bereits bei Besprechung der lokalen Kohlensäurewirkungen mitgeteilt worden. Erwähnung verdient nur noch die Empfindung säuerlichen prickelnden Geschmacks, die Kohlensäure auf der Zunge hervorruft<sup>4)</sup>, und eines stechenden Geruches bei Einführung in die Nase<sup>5)</sup>.

**G. Einfluß der Kohlensäure auf die Sekretionsprozesse und die Motilität des Verdauungsapparates.** Die Einwirkung der Kohlensäure auf die Verdauungsprozesse ist vielfach untersucht worden. Meist geschah dies mit den klinisch am Menschen üblichen Methoden. Die Ergebnisse waren wechselnd. Jedoch wird auf Grund von Versuchen von Penzoldt angenommen, daß die Zugabe kohlensaurer Wässer zu einer Mahlzeit die Salzsäureabscheidung beschleunige und steigere und den Übertritt der Ingesta in den Darm früher zum Abschluß bringe<sup>6)</sup>.

Neuerdings sind nach der eindeutigeren Methode Pawloffs an Hunden mit Nebenmagen und mit permanenten Fisteln Versuche ausgeführt worden, die die Motilität und die Sekretionsprozesse genauer festzustellen gestatten.

Zunächst hat Pinkussohn<sup>7)</sup> mit Kohlensäure gesättigtes Wasser Hunden in den Magen eingeführt und Menge und Acidität des aus einem Nebenmagen abfließenden Saftes bestimmt. Er fand, daß, im Vergleich zu destilliertem

<sup>1)</sup> L. Haberlandt, Weitere Untersuchungen über die Ermüdung der markhaltigen Nerven. Archiv f. (Anat. u.) Physiol. 1910, Suppl., S. 213.

<sup>2)</sup> Waller, Croonian lecture. Philosoph. transact. 8 (188) p. 1.

<sup>3)</sup> H. Boruttau, Die Aktionsströme und die Theorie der Nervenleitung. Arch. f. d. ges. Physiol. Bd. 84, 309 (1901).

<sup>4)</sup> A. Boussingault, Annales de Chim. et de Phys. 1866, 381.

<sup>5)</sup> Demarquay, Compt. rend. de l'Acad. des Sc. 61, 166.

<sup>6)</sup> Literatur vgl. v. Noorden u. Dapper in v. Noordens Handb. d. Pathol. d. Stoffwechsels, 2. Aufl., Bd. II, S. 522.

<sup>7)</sup> L. Pinkussohn, Die Einwirkung der Kohlensäure auf die Magensaftsekretion. Arbeiten a. d. pathol. Institut. zu Berlin 1906.

Wasser, das kohlensaure sowohl die Saftmenge wie auch den Säuregrad des Saftes steigert. Später hat Graul<sup>1)</sup> bei Benutzung verschiedener kohlensäurehaltiger Mineralwässer (Neuenahr, Wiesbaden, Homburg usw.) festgestellt, daß sie die motorische Tätigkeit des Magens steigerten. Umfassendere Versuche mit analogen Wässern (Selters, Fachingen) führte Bickel<sup>2)</sup> aus. Er benutzte Hunde mit Nebenmägen, mit permanenten seitlichen Fisteln des Duodenum und mit permanenten Pankreasfisteln. Er findet gleichfalls, daß die Motilität des Magens — gegenüber Leitungswasser — gesteigert wird und daß die Sekretion des Magensaftes und des Pankreassaftes angeregt wird. An letzterem Ergebnis dürften jedoch die in den Wässern enthaltenen Salze wesentlich, vielleicht allein, beteiligt sein.

In einem gewissen Gegensatz zu Bickel stehen die Ergebnisse von v. Liebermann<sup>3)</sup>. Er benutzte Tiere, deren Pankreas durch Sekretin, deren Submaxillärdrüse durch Pilocarpin zur Tätigkeit angeregt war. Liebermann findet, daß die Pankreassekretion durch Kohlensäure (10—15%) gehemmt, aber die der Submaxillaris durch sie (die Dosen betrugen 13—24%) gesteigert wird. Letztere Wirkung möchte Liebermann auf die Säurenatur der Kohlensäure zurückführen. Die Kohlensäurewirkung erfolgte auch noch nach Durchschneidung des Vagus sympathicus bzw. der Chorda-Lingualis. Der Angriffspunkt der CO<sub>2</sub> muß danach peripherisch, in den sezernierenden Organen selbst, liegen.

Erwähnt sei hier, daß Kohlensäurezunahme im Blute nach Halliburtons Angabe die Sekretion der Cerebrospinalflüssigkeit und damit den Druck, unter dem sie im Cerebrospinalkanal steht, steigert<sup>4)</sup>.

Die Versuche Bickels hatten eine schnelle Resorption der kohlensauen Mineralwässer ergeben. Mit dieser hängt wohl die — allerdings nicht konstant — beobachtete diuretische Wirkung der Wässer zusammen. Schon Quinke<sup>5)</sup> hatte diesen Effekt beobachtet und auf schnellere Resorption gegenüber Leitungswasser bezogen.

Die vielfach behauptete Anregung der Darmtätigkeit durch Kohlensäure ist experimentell nicht sicher erwiesen. An überlebenden Kaninchendärmen konnte sie, wie S. 112 erwähnt, bei geeigneter niedriger Kohlensäurekonzentration durch Rona und Neukirch und durch Mansfeld festgestellt werden.

Befindet sich Kohlensäure in hoher Konzentration bzw. reines Kohlendioxidgas im Magen, so kommt es, wie Rotky<sup>6)</sup> in Versuchen an Kaninchen feststellte, zu einem Spasmus des Pylorus, der lange anhält, dann sich zeitweise löst, so daß das Gas absatzweise in den Darm übertritt. Nach Carlsons<sup>7)</sup> Erfahrungen an Hunden lösen Kohlensäure oder mit ihr gesättigtes Wasser, in den ruhenden nüchternen Magen gebracht, Kontraktionen aus, andererseits hemmen sie die sog. Hungerkontraktionen. — Es handelt sich um Reflexe, die lokal zustande kommen müssen, da sie auch nach

<sup>1)</sup> G. Graul, Experimentelle Untersuchungen über den Einfluß einiger Mineralwässer auf die motorische Tätigkeit des Magens. Zeitschr. f. Balneol. 2, 263 (1909).

<sup>2)</sup> A. Bickel, Zur Analyse der physiologischen Wirkungen alkalischer Mineralwässer. Zeitschr. f. Balneol. 4, 588 (1912).

<sup>3)</sup> v. Liebermann, Beiträge zur Physiologie der Sekretionsvorgänge. Biol. Centralbl. 31, 459, 500 (1911).

<sup>4)</sup> W. D. Halliburton, Brit. med. journ., S. 609 (1916).

<sup>5)</sup> H. Quinke, Über die Wirkung kohlensäurehaltiger Getränke. Archiv f. experim. Pathol. u. Pharmakol. 7, 101 (1877).

<sup>6)</sup> H. Rotky, Über das Verhalten des Pylorusreflexes gegenüber verschiedenen Gasen. Prager med. Wochenschr. 37, Nr. 17 (1912).

<sup>7)</sup> A. J. Carlson, The inhibitory reflexes from the gastric mucosa. Amer. journ. of physiol. 32, S. 389 (1914).



nervöser Isolierung des Magens durch Durchschneidung der Nrv. vagi und splanchnici auftreten. — Beim Menschen entleert sich der Magen, wenn er mit 1 l Kohlensäure gefüllt wird, langsamer als bei Füllung mit 1 l Luft, Sauerstoff oder Stickstoff.

**H. Wirkung der Kohlensäure auf den Stoffwechsel.** Die Wirkungen der Kohlensäure auf den Wärmehaushalt (cf. pag. 118) und die Herbeiführung von narkotischen Zuständen müssen den Gedanken nahelegen, daß auch die Stoffwechselprozesse durch sie beeinflußt werden. Zu der Anschauung irgendeines Zusammenhanges zwischen Kohlensäureeinwirkung und Stoffumsatz konnten auch die auf die Tätigkeit der Fermente ausgeübten Effekte führen (cf. p. 77 ff.).

Die experimentellen Untersuchungen haben auch ergeben, daß die Umsatzprozesse im Körper in mannigfacher Weise durch Kohlensäurezufuhr geändert werden. Dabei handelt es sich um die höheren Kohlensäurekonzentrationen, während von einem direkten Einfluß der niedrigeren — bis etwa 5% in der Inspirationsluft — auf den Umsatz nichts bekannt ist.

Zunächst der Gesamtstoffwechsel, ermittelt durch die Gaswechselwerte.

Bei Regnault und Reiset<sup>1)</sup> finden sich einige Versuche mit niedriger Kohlensäurekonzentration, die auf eine Steigerung des Gaswechsels bei Hunden hindeuten. Diese Steigerung kann aber bedingt sein durch die infolge der Steigerung der Ventilationsgröße bedingte Zunahme der Atemmuskeltätigkeit.

Sehr zahlreiche am Menschen angestellte Versuche sind von Loewy<sup>2)</sup> mitgeteilt worden. Bei Zumischung von Kohlensäure zur Inspirationsluft in Mengen bis zu 1 1/4% tritt eine Steigerung der Atemgröße und damit auch eine solche des Sauerstoffverbrauchs ein, letztere in Grenzen, daß sie durch die Atemsteigerung erzeugt sein kann.

Eine spezifisch anregende Wirkung der Kohlensäure auf den Stoffwechsel ist jedoch nicht bekannt.

Gegenüber der stets geringen Steigerung des Gaswechsels bei der Atemtätigkeit anregenden Kohlensäuredosen sind die Wirkungen hoher, toxischer, Dosen, besonders solcher, die zur Narkose führen, sehr intensiv. Diese Dosen setzen, wie vielfach festgestellt wurde, den Umsatz beträchtlich, oft in der außerordentlichsten Weise herab.

Raoult<sup>3)</sup> sah eine Abnahme des Umsatzes schon bei Zufuhr von Kohlensäure in Dosen von 5,8% bis 23,2%; Friedländer und Herter<sup>4)</sup> fanden sie bei Atmung eines Gemisches, das zum Versuchsschluß 77% CO<sub>2</sub> enthielt. Zahlreich sind Paul Berts<sup>5)</sup> Versuche mit narkotischen Kohlensäuremengen, die alle ein Sinken des Gaswechsels zeigen; hier wurde ein sauerstoffreiches CO<sub>2</sub>-Gemisch zugeführt und das Blut enthielt reichlich Sauerstoff. — Nur unmittelbar vor dem Tode trat in Berts Versuchen stets wieder ein Anstieg der Kohlensäureausscheidung gegenüber den zuvor ermittelten Werten ein. Da zugleich eine Abnahme der Kohlensäure im Blute festzustellen war, dürfte die Zunahme der Kohlensäureausscheidung ante mortem auf einer Austreibung durch Säurebildung im Blute beruhen.

Eine Herabsetzung des Gaswechsels auf 1/20 der Norm sah Albitzki<sup>6)</sup> bei

<sup>1)</sup> Regnault et Reiset, Annales de Chim. et de Phys. (3) 26 (1849).

<sup>2)</sup> A. Loewy, Die Respiration und Zirkulation bei Änderung des Druckes usw. Berlin, Hirschwald, 1895.

<sup>3)</sup> Raoult, Compt. rend. de l'Acad. des Sc. 82, 1101.

<sup>4)</sup> Friedländer u. Herter, l. c.

<sup>5)</sup> P. Bert, l. c. S. 1023 ff.

<sup>6)</sup> P. Albitzki, l. c. — Demgegenüber behauptet Capelle (D. med. W. 1918 Nr. 26), daß die Oxydationsprozesse in der CO<sub>2</sub>-Narkose nicht wesentlich herabgesetzt sind.

einem Kaninchen, das stundenlang 25% CO<sub>2</sub> (neben 21% Sauerstoff) eingeatmet hatte.

Eine zureichende Erklärung der oft enormen Einschränkung des Gaswechsels ist noch nicht gegeben. Man könnte daran denken, daß es sich um einen speziellen Fall der Verminderung der Umsatzprozesse handelt, wie sie in der Narkose überhaupt zur Beobachtung kommt. Die verschiedenen Anschauungen, die über den Zusammenhang von Narkose und Oxydationshemmung entwickelt worden sind, können jedoch an dieser Stelle nicht weiter ventiliert werden<sup>1)</sup>.

Man muß aber auch ins Auge fassen, daß die oxydationshemmende Kraft großer Kohlensäuredosen auf der Säurewirkung der Kohlensäure beruhen könnte. Denn auch Zufuhr anderer Säuren setzt die Stoffwechselprozesse herab, wie Versuche von Lehmann<sup>2)</sup>, Chvostek<sup>3)</sup>, Loewy und Münzer<sup>4)</sup> ergeben haben, allerdings, wie es scheint, nicht in so erheblichem Maße, wie die Kohlensäure.

Chvostek nimmt an, daß Säurevergiftung so wirkt, daß das Protoplasma die Fähigkeit verliert, Sauerstoff aufzunehmen. Da jedoch bei Kohlensäurevergiftung, ebenso wie Loewy und Münzer<sup>4)</sup> es für andere Säuren fanden, die Körpertemperatur der vergifteten Tiere beträchtlich sinkt (vgl. Abschnitt J S. 118), muß es noch fraglich bleiben, wieweit dieses Moment hierbei ursächlich mitwirkt.

Einer im Wesen ähnlichen Anschauung wie Chvostek für die Säuren im allgemeinen hat jüngst Albitzki für die Kohlensäure im speziellen Ausdruck gegeben. Nach Albitzki soll die Kohlensäure direkt eine Erschwerung der Oxydationsprozesse herbeiführen. Sie soll, wie er angibt, in großen Dosen um so schädlicher wirken, je größer der Sauerstoffbedarf der untersuchten Tiere bzw. der untersuchten Tierarten ist. Auch die unter normalen Verhältnissen im Körper entwickelte Kohlensäuremenge soll schon retardierend auf den Stoffwechsel wirken; sie soll als Bremse, als Regulator für die Höhe der Oxydationsprozesse dienen. —

Man hat früher die Kohlensäurenarkose für eine Art von Erstickung gehalten. Diese Anschauung ist nicht mehr annehmbar, seitdem erwiesen ist, daß sie nicht nur bei hohem Sauerstoffgehalt der eingeatmeten Luft, sondern auch des Blutes zustande kommt.

Der Einfluß der Kohlensäure auf den Stoffwechsel niederer Tiere ist fast gar nicht untersucht. Winterstein gibt an, daß Kohlensäure den Stoffumsatz bei Medusen herabsetze; in geringen Konzentrationen (bis 16 mm CO<sub>2</sub>-Spannung) war in Versuchen von Warburg<sup>5)</sup> die Kohlensäure ohne Einfluß auf den Gaswechsel befruchteter Eier von *Strongylocentrotus lividus*.

Auch der Eiweißstoffwechsel unterliegt der Kohlensäurewirkung.

Der erste, der Angaben hierüber machte, scheint v. Magyary-Kossa<sup>6)</sup> gewesen zu sein. Nach ihm fand sein Schüler Takács, daß Einatmungen von Kohlensäure bei Kaninchen in Dosen, die zu starker Dyspnoe führten, eine Abnahme der Stickstoffaus-

<sup>1)</sup> Vgl. hierzu H. Winterstein, Beiträge zur Kenntnis der Narkose. *Biochem. Zeitschr.* **51**, 143 (1913) und Die Narkose: Monographien aus dem Gesamtgebiet der Physiol. usw. Berlin 1919.

<sup>2)</sup> C. Lehmann, *Tagebl. d. Naturforscherversammlung zu Magdeburg* 1884.

<sup>3)</sup> J. Chvostek, Der oxydative Stoffwechsel bei Säureintoxikation. *Centralbl. f. klin. Med.* **14** (1893).

<sup>4)</sup> A. Loewy u. E. Münzer, vgl. Loewy, *Handb. d. Biochemie* **4**, I, 239 (1908).

<sup>5)</sup> O. Warburg, Über die Oxydationen in lebenden Zellen. *Zeitschr. f. physiol. Chemie* **66**, 305 (1910).

<sup>6)</sup> v. Magyary-Kossa, *Arch. internat. de pharmacodyn.* **21** (1912).

scheidung bewirkten. Sie betrug **53,3%**, war also sehr beträchtlich. Nach Aussetzen der viele Stunden währenden Kohlensäurezufuhr trat eine Vermehrung der N-Ausscheidung um **22,5%** zutage.

Eingehender untersucht wurde die Frage von Laqueur<sup>1)</sup>. Er findet, ebenfalls bei Kaninchen, daß bis zu einem Kohlensäuregehalt von 7% in der Inspirationsluft die N-Ausscheidung keine Änderung erfährt, bei mehr als 10% dagegen erfolgt eine Steigerung derselben, die besonders bei 13% CO<sub>2</sub> deutlich wird. Laqueur hat durch besondere Versuche ausgeschlossen, daß Sauerstoffmangel an seinen Ergebnissen beteiligt ist.

Laqueur sieht in der vermehrten N-Ausfuhr eine gesteigerte Eiweißzersetzung, die er in Analogie mit der in vitro durch Kohlensäure gesteigerten Autolyse (vgl. S. 78) auf Anregung fermentativer Tätigkeit zurückführt.

Unter den einzelnen Fraktionen der stickstoffhaltigen Harnbestandteile ist die Harnsäure mehrfach bei Kohlensäurevergiftung untersucht worden. Nach Preti<sup>2)</sup> Ergebnissen zeigt ihre Menge keine Beeinflussung bei Zufuhr bis zu 20% CO<sub>2</sub>; bei höherer dagegen bis zu 40% kommt es zu vermehrter Harnsäureausscheidung. Das geschieht bei nucleinreicher und nucleinarmer Kost. Demgegenüber soll in Takács Versuchen, wie Magyary-Kossa angibt, eine Verminderung der Harnsäure, im Mittel um 35,9%, bestanden haben.

In Durchblutungsversuchen an Hundelebern fanden Bezzola, Izar und Preti<sup>3)</sup>, daß Harnsäure zerstört wird, wenn das benutzte Blut arterialisiert ist. Kommt jedoch mit Kohlensäure gesättigtes Blut zur Benutzung, so kommt es anstatt zu Harnsäurezerstörung zu einer Harnsäurebildung.

Von mehreren Seiten ist auch dem Mineralstoffwechsel Beachtung geschenkt worden, und zwar speziell dem Phosphatstoffwechsel. Magyary-Kossa fand, daß bei zu starker Dyspnöe führender Kohlensäureeinatmung die Phosphorsäureausscheidung im Harn um **94,8%** anstieg. Dabei war die Menge des Phosphors im Kot um 58,18% vermindert.

Nach Albitzki<sup>4)</sup> soll längere Einatmung schon von 5proz. Kohlensäure zu Steigerung der Phosphatausscheidung im Harn Anlaß geben. Zunahme der Kohlensäurekonzentration soll zu weiterer Vermehrung der Phosphatausscheidung führen. Hunde, die 22 Stunden eine 10—16% CO<sub>2</sub> enthaltende Luft einatmeten, schieden das Dreifache. Hunde, die 19% CO<sub>2</sub> atmeten, das fast Fünffache der Norm aus. Bei Kaninchen, die 24 Stunden 20% CO<sub>2</sub> atmeten, stieg die Phosphorsäureausscheidung im Harn um das Doppelte, bei 26—27% CO<sub>2</sub> um das Zweieinhalbfache. Beginnen die Tiere danach wieder Luft zu atmen, so sinkt die Phosphatausscheidung weit unter die normalen Werte.

Die Erklärung der Steigerung der Phosphatausscheidung durch Kohlensäurezufuhr dürfte darin liegen, daß — wie im Absatz 1 und 4 B besprochen — die Kohlensäure nach dem Massenwirkungsgesetz, sobald sie im Körper eine genügend hohe Spannung erreicht hat, auf Verbindungen spaltend einwirkt, die ihrer Wirkung bei der physiologischen Kohlensäurespannung nicht unterliegen. Daß hierzu die Eiweißkörper des Protoplasmas gehören, wurde schon erwähnt. Wenn der gleiche Effekt sich auch gegenüber den Kerneiweißen äußert, kann Phosphor freigemacht werden und gebildete Phosphate könnten

<sup>1)</sup> E. Laqueur, Die Wirkung der Kohlensäure auf den Stoffwechsel. Zeitschr. f. physiol. Chemie **84**, 117 (1913).

<sup>2)</sup> L. Preti, Gazz. degli ospedali **1911**, 137.

<sup>3)</sup> Bezzola, Izar u. Preti, Wiedergeb. zerstörter Harnsäure in der künstlich durchbluteten Leber. Zeitschr. f. physiol. Chemie **62**, 229 (1909).

<sup>4)</sup> P. Albitzki, Über die Rückwirkung resp. „Nachwirkung“ der CO<sub>2</sub>. Archiv f. d. ges. Physiol. **145**, 68, 78 (1913).



in abnorm großer Menge ins Blutplasma übergehen und durch die Nieren zur Ausscheidung kommen. In der Tat wird ja das Blutplasma phosphorhaltig gefunden. Aber es kann sich hier nicht allein um einen Übergang von Blutzellenphosphor ins Plasma handeln, denn auch der Phosphorgehalt des Gesamtblutes ist durch Kohlensäurezufuhr gesteigert. Woher dieser Überschuß an Phosphor stammt, ist noch nicht festgestellt.

Bezüglich der Änderung der Mineralausfuhr sei noch erwähnt, daß bei Takács, (wie v. Magyary-Kossa angibt), entsprechend der von ihm gefundenen Abnahme der Stickstoffausscheidung auch die des Chlors vermindert war, dagegen findet sich nach den Ergebnissen von Versuchen von Laqueur und Snapper<sup>1)</sup> keine erkennbare Änderung der Chlorausscheidung bei Einatmung von 6—24% CO<sub>2</sub>. In einer Anzahl von Versuchen war zwar eine Minderausscheidung von Chlor festzustellen, ebenso oft aber auch eine Mehrausscheidung.

Schließlich sei von Veränderungen des Stoffwechsels, die durch Kohlensäure herbeigeführt werden, noch das Auftreten einer Glykosurie hervorgehoben.

Edie<sup>2)</sup> zeigte, daß Einatmung von 10—15% CO<sub>2</sub> schon zu Glykosurie führen kann, auch wenn dabei die eingeatmete Gasmischung mehr Sauerstoff als Luft führt. Bei Hunden und Katzen bewirkt eine zu Glykosurie führende Kohlensäuremenge zugleich auch Anästhesie, nicht aber bei Kaninchen. Später hat Edie mit Moore und Roaf<sup>3)</sup> die Frage weiter verfolgt. Nach seiner Anschauung soll die Kohlensäure in genügender Konzentration (ebenso wie andere Anästhetika) sich mit dem Eiweißmolekül verbinden unter Abspaltung des mit ihm verbunden gewesenen Kohlehydrates, welches infolge Aufhebung des normal vorhanden gewesenen Gleichgewichtes nicht zur Verbrennung kommt.

Auch Bang und Stenström<sup>4)</sup> finden, daß es bei Kohlensäurevergiftung zu Glykosurie kommen kann, daß diese jedoch keine konstante Erscheinung ist. Daß sie mit Hyperglykämie nicht in Beziehung steht, wurde schon erwähnt (vgl. S. 87). — David, Bache und Auel<sup>5)</sup>, die die Frage von neuem aufgenommen haben, fanden, daß die Glykosurie bei Kohlensäureeinatmung nur an gut gemästeten Tieren zur Beobachtung kommt.

Für die Phloridzinglykosurie hatte v. Magyary-Kossa<sup>6)</sup> angegeben, daß Kohlensäureeinatmung sie bei Kaninchen stark (bis zu 50%) vermindert. Dieser Effekt kommt durch eine Wirkung auf die Nierenerven, vielleicht auch auf das Nierenparenchym zustande. David, Bache und Auel finden das gleiche Ergebnis beim Hunde, dessen Atemluft sie allmählich auf 14% CO<sub>2</sub> anreicherten. Dabei kam es zu einer Steigerung des Zuckergehaltes im Blute.

**J. Wirkung der Kohlensäure auf den Wärmehaushalt.** Die ersten, die auf Änderungen — Sinken — der Körpertemperatur bei Kohlensäureeinatmung hinwiesen, waren Friedländer und Herter<sup>7)</sup>. Diese Änderungen wurden

<sup>1)</sup> E. Laqueur u. J. Snapper, Einfluß der Kohlensäure auf den Chlorstoffwechsel. *Biochem. Zeitschr.* **52**, 44 (1913).

<sup>2)</sup> E. S. Edie, On glycosuria caused by excess of carbon dioxide etc. *Biochem. Journ.* **1**, 455 (1906).

<sup>3)</sup> Edie, Moore and Roaf, Studies on glycosuria. *Biochem. Journ.* **5**, 235 (1911).

<sup>4)</sup> J. Bang u. Stenström, Asphyxie und Blutzucker. *Biochem. Zeitschr.* **50**, 437 (1913).

<sup>5)</sup> O. David, Th. Bache und W. Auel, Einwirkungen der Atemluft auf den Eiweiß- und Kohlehydratstoffwechsel. *Münch. med. Wochenschr.* **16** (1914).

<sup>6)</sup> v. Magyary-Kossa, Beiträge zum Mechanismus der Zuckerausscheidung. *Deutsche med. Wochenschr.* Nr. 33 (1911).

<sup>7)</sup> Friedländer u. Herter, l. c.

dann genauer studiert von v. Westenryk<sup>1)</sup>. Er fand, daß bei normalem Kaninchen bei Einatmung mäßiger Kohlensäuremengen (3% des Gasgemisches) im Verlauf von  $\frac{1}{2}$ — $\frac{3}{4}$  Stunden ein Sinken der Körpertemperatur eintrat, das 0,4—1° betragen konnte. Bei Kaninchen, deren Körpertemperatur durch Wärmestich erhöht war, fiel sie sogar um 1—2°. Gleiches fand v. Magyary-Kossa<sup>2)</sup>. Bei Einatmung so konzentrierter Kohlensäuregemische, daß deutliche Dyspnöe eintrat, sank die Körpertemperatur bei gesunden Kaninchen in 20 Minuten bis über 1° ab; bei durch Injektion von Pyocyaneus- oder Tuberkelbacillen fiebernden oder bei Wärmestichhyperthermie sank sie noch erheblicher.

Ganz enorm wird das Sinken der Körpertemperatur bei Tieren, die durch Kohlensäure in tiefe Narkose versetzt sind. Viele Beispiele hierfür finden sich bei P. Bert<sup>3)</sup>. Bei seinen Hunden ging sie bis auf 25° hinab, wobei nach Wiederaufnahme von Luft Erholung eintreten konnte. Bei einem durch Kohlensäurevergiftung gestorbenen Hunde waren 23° erreicht worden.

Dasselbe fand neuerdings Albitzki<sup>4)</sup> bei Kaninchen. Bei einem Tiere, das noch 11 Stunden nach Narkotisierung durch Kohlensäure lebte, war die Körpertemperatur bei Beendigung des Versuches 21°.

Wodurch das Sinken der Körperwärme zustande kommt, ist noch nicht genügend erforscht. v. Kossa möchte an eine Lähmung des Wärmezentrums denken; dann müßte das Wärmezentrum aber bereits gelähmt werden bei Kohlensäuredosen, die im übrigen nur zu Reizungserscheinungen führen. In Betracht zu ziehen wäre vielleicht auch die Dyspnöe, d. h. die Einatmung größerer kühler Luftmassen, die von seiten des Körpers erwärmt werden, ihm also Wärme entziehen.

Wieweit ein ursächlicher Zusammenhang besteht zwischen der starken Temperatursenkung in der Kohlensäurenarkose und dem gleichzeitigen Sinken des Umsatzes (vgl. S. 115), muß weiter untersucht werden.

Daß Kohlensäurebäder bei thermisch indifferenten Wassertemperatur (35° C) die Körpertemperatur verändern, wurde schon S. 80 erwähnt. Sie wird herabgesetzt, wie zuerst v. Basch und Dietl<sup>5)</sup> feststellten. Später wurde diese Wirkung genauer von Jacob<sup>6)</sup> studiert. Er fand, daß die Axillartemperatur in 10 Minuten um 0,1°, in 30 Minuten um 0,4° herabgesetzt wurde. In Kohlensäurebädern von 17—20° war die Temperatur in der Axilla um 0,1—0,2° niedriger als in gleichwarmen Wasserbädern; dagegen war die Hauttemperatur der Hand im kühlen CO<sub>2</sub>-Bade um 2° höher als im gleichtemperierten Süßwasserbade. Die Differenz in der Wirkung wird im allgemeinen auf eine Erweiterung der Hautgefäße im Kohlensäurebade zurückgeführt.<sup>7)</sup>

Senator und Frankenhäuser (l. c.) bringen diese mit den Eigentümlichkeiten des Wärmeleitungsvermögens und der spezifischen Wärme der Kohlensäure in Zusammenhang. Beide sind nämlich geringer nicht nur als die des Wassers, sondern auch als die mittelfeuchter Luft. Der thermische Indifferenzpunkt der CO<sub>2</sub> liegt deshalb niedriger als der des Wassers (35° C) und der feuchten Luft (20—25°). In einem für Wasser indifferent temperierten Bade erhalten deshalb die Hautstellen, die mit Kohlensäurebläschen sich bedecken, einen Wärmereiz, da ja die Kohlensäure sich über ihrem thermischen Indifferenz-

<sup>1)</sup> N. v. Westenryk, Einfluß der Kohlensäureatmung auf die Körpertemperatur. Archiv f. experim. Pathol. u. Pharmacol. **47**, 82 (1901).

<sup>2)</sup> v. Magyary-Kossa, Die Wirkung der Kohlensäuredyspnöe auf die normale und fieberhafte Temperatur des Körpers. Arch. intern. de Pharmacodyn. **20**, 471 (1910).

<sup>3)</sup> Paul Bert, La pression barométrique. Paris 1878, p. 983 ff.

<sup>4)</sup> P. Albitzki, Über die Rückwirkung resp. „Nachwirkung“ der CO<sub>2</sub> usw. Archiv f. d. ges. Physiol. **145**, 1 (1912).

<sup>5)</sup> v. Basch u. Dietl, Med. Jahrbücher Wien 1870.

<sup>6)</sup> J. Jacob, Virchows Archiv **72** (1875); Verhandl. d. Kongr. f. inn. Med. 1890 u. 1914.

<sup>7)</sup> Dasselbe fanden Liljeström und Magnus, Pflügers Arch. **193**, 529, 1922.

punkte befindet<sup>1)</sup>. — Nach Goldscheider<sup>2)</sup> dagegen beruht die Wirkung kohlensaurer Bäder auf einer chemischen Reizung der Wärmenerven der Haut durch die Kohlensäure.

**K. Bemerkungen über die Giftwirkung der Kohlensäure und den Kohlensäuretod.** Nachdem in den vorstehenden Kapiteln die Wirkung kleiner und großer Dosen von Kohlensäure auf die verschiedenen Funktionen des Körpers besprochen und die Giftwirkung, die die letzteren auf das Zentralnervensystem, den Stoffumsatz und den Wärmehaushalt ausüben, erörtert worden ist, sollen hier noch einige zusammenfassende Daten über die Toleranz gegen Kohlensäure, über ihre tödliche Dosis und die dabei zu beobachtenden Erscheinungen gegeben werden.

Es hat sich gezeigt, daß nicht nur nach den verschiedenen Tierklassen, sondern auch innerhalb dieser, selbst bei Individuen der gleichen Art, eine sehr wechselnde Toleranz gegenüber der Giftwirkung der Kohlensäure besteht.

Unter den kaltblütigen Wirbeltieren scheinen die Fische weit empfindlicher gegenüber Kohlensäure zu sein, als die luftatmenden Kaltblüter, wenigstens wenn diese ihr nur kurze Zeit ausgesetzt werden. Nach den Angaben von Jolyet und Regnard<sup>3)</sup>, deren Werte aber wahrscheinlich zu hoch berechnet sind, soll die schädliche Dosis bei 10—20% CO<sub>2</sub>, die tödliche bei 20 bis 30% CO<sub>2</sub> liegen. In den Versuchen von Kupzis<sup>4)</sup> an Barschen, Rotaugen, Weißlingen u. a. lag die tödliche Dosis bei mehr als 142 ccm CO<sub>2</sub> pro Liter Wasser, was ca. 11% CO<sub>2</sub>-Druck entsprechen würde. Wie different die Empfindlichkeit selbst unter den verschiedenen Fischarten ist, geht aus den folgenden Werten hervor.

Die lähmende Wirkung der Kohlensäure tritt ein (nach Reuss)<sup>5)</sup> bei Forellen bei 8% CO<sub>2</sub>, bei Karpfen bei 14%, bei Schleien bei 24% CO<sub>2</sub>.

Beim Barsch fand sie Winterstein<sup>6)</sup> bei 8—9% CO<sub>2</sub>, bei Rotaugen bei 11—14%, bei Karauschen bei mehr als 30% CO<sub>2</sub>.

Frösche vertragen für kurze Zeit außerordentlich hohe Kohlensäuredosen. Selbst nach zeitweiligem Aufenthalt in reiner Kohlensäure können sie sich, da sie gegen den damit verbundenen Sauerstoffmangel relativ wenig empfindlich sind, erholen, wenn durch Einblasung von Luft für die Entfernung der Kohlensäure gesorgt wird. Setzt man sie jedoch tagelang einer Kohlensäureatmosphäre aus, so erweisen sie sich als ziemlich empfindlich. Nach Versuchen von P. Bert<sup>7)</sup> würden sie empfindlicher sein als warmblütige Wirbeltiere. Denn sie starben, wenn die umgebende Luft 13,5—17% CO<sub>2</sub> enthielt. Demgegenüber waren erst 24—28% CO<sub>2</sub> für Vögel (Sperlinge) tödlich.

Warmblüter zeigen bei Einatmung bis zu 20% CO<sub>2</sub> nur die geschilderten Reizerscheinungen; die in Lähmungen und Aufhebung der Sensibilität sich

<sup>1)</sup> Bezüglich der Berechtigung der Senator-Frankenhäuserschen Anschauung bestehen noch Differenzen. Darüber sei verwiesen auf: O. Müller u. E. Veiel, Beiträge zur Kreislaufphysiologie des Menschen. Samml. klin. Vorträge 606—608 (1910). — F. Munk, Zeitschr. f. experim. Pathol. u. Ther. 8 (1910). — A. Hirschfeld, Zeitschr. f. Balneol. 1912. — O. Müller, Berl. klin. Wochenschr. Nr. 25 (1913). — R. v. d. Heide, Veröffentl. der Zentralst. f. Balneol. II, 5, p. 115 (1914).

<sup>2)</sup> Goldscheider, Arch. f. (Anat. u.) Physiol. 1887.

<sup>3)</sup> Jolyet et Regnard, Recherches physiologiques sur la respir. etc. Arch. de Physiol. norm. et de Pathol. 4, 584 (1877).

<sup>4)</sup> J. Kupzis, Über den niedrigsten für das Leben der Fische notwendigen Sauerstoffgehalt usw. Zeitschr. f. Unters. d. Nahr.- u. Genußm. 4, 631 (1901).

<sup>5)</sup> H. Reuß, Wirkung der Kohlensäure usw. Zeitschr. f. Biol. 53, 555 (1910).

<sup>6)</sup> H. Winterstein, Beiträge zur Kenntnis der Fischatmung. Archiv f. d. ges. Physiol. 125, 73 (1908).

<sup>7)</sup> Paul Bert, La pression barométrique. p. 985 ff.



kundgebende Giftwirkung macht sich, wie schon erwähnt, erst bei ca. 30% CO<sub>2</sub> geltend. Dabei lag der Kohlensäuregehalt des arteriellen Blutes in Versuchen von P. Bert zwischen 72 und 95 Vol.-Proz.

Für eine Stunde und länger vertragen Kaninchen Kohlensäurekonzentrationen bis zu ca. 65%, wenn für genügende Sauerstoffzufuhr gesorgt ist. Viel niedrigere, wenn die Kohlensäurezufuhr sich stundenlang hinzieht. In Albitzki's Versuchen erstreckte sie sich über ca. 24 Stunden. Dabei wurde schon häufig der Eintritt des Todes beobachtet, wenn 24—25% CO<sub>2</sub> eingeatmet wurden. Fast stets aber trat er bei 25% CO<sub>2</sub> ein in Form der oben (S. 110) besprochenen Nachwirkung.

Wie groß die Widerstandsfähigkeit von Hunden ist, ist nicht so genau untersucht. In Versuchen von Bert, die sich über viele Stunden hinzogen, starben einzelne bei einem Kohlensäuregehalt der Luft, der zwischen 35,4% und 45,7% lag. Dagegen überlebten andere bei 37,5% und 38% CO<sub>2</sub>. Diese individuellen Verschiedenheiten klären sich auf bei Betrachtung des Kohlensäuregehalts des arteriellen Blutes, der ja der für die Giftwirkung maßgebende Faktor ist. Er betrug bei den überlebenden Tieren: 82,8—93,8% CO<sub>2</sub>, bei den gestorbenen ante mortem 106,7—120,4%.

Fraglich ist, ob Differenzen im Kohlensäuregehalt des Blutes eine Rolle spielen für die individuellen Unterschiede in der Widerstandsfähigkeit, die Albitzki in seinen Dauerversuchen an Kaninchen fand.

Übrigens scheint eine Gewöhnung an die Kohlensäure einzutreten, da nach den Ergebnissen des Tierversuches bei allmählicher Steigerung der Kohlensäurezufuhr höhere Konzentrationen ohne Schaden ertragen werden, als bei unmittelbarer Zufuhr großer Mengen. Als Gewöhnung ist wohl auch die von Weinland<sup>1)</sup> entdeckte Tatsache aufzufassen, daß die anaërobiotisch lebenden Ascariden in 1proz. Kochsalzlösung bei Durchleitung reiner Kohlensäure länger am Leben bleiben, als bei Durchleitung von Sauerstoff oder Wasserstoff.

Der Tod durch Kohlensäurevergiftung erfolgt ohne irgend welche Reizungserscheinungen, speziell ohne Krämpfe, durch Lähmung der lebenswichtigen nervösen Zentren. Es tritt zunächst Atmungsstillstand ein, während das Herz noch eine Zeitlang fortschlägt. Ob es sich hierbei, wie Hermann<sup>2)</sup> meint, um die Folgen vorübergehender Überreizung handelt, muß nach dem ganzen Bilde der Vergiftung fraglich erscheinen. Vielmehr dürfte es sich um eine direkt lähmende Wirkung auf das Protoplasma der Zellen handeln, eine Wirkung, die sich in gleicher Weise durch alle Tierklassen hinab bis zu den untersten Lebewesen, bei den Spalt-, Sproß-, Schimmelpilzen, übrigens auch auf das Pflanzenreich äußert.

Die bei an Kohlensäurevergiftung gestorbenen Warmblütern gefundenen pathologisch-anatomischen Befunde entsprechen den beim Tode durch Asphyxie vorkommenden. Friedländer und Herter sowie Winterstein beschreiben hypostatische Hyperämien, Lungenödem, kleinere und größere Ecchymosen.

<sup>1)</sup> E. Weinland, Kohlehydratzersetzung bei *Ascaris*. Zeitschr. f. Biol. 42, 55 (1901).

<sup>2)</sup> L. Hermann, Lehrbuch der experim. Toxikologie. Berlin 1874.

# Das Stickstoffoxydul.

Von

Johannes Bock, Kopenhagen.

Das Stickstoffoxydul,  $N_2O$ , wurde 1776 von Priestley entdeckt. Es ist ein farbloses Gas ohne Geruch und von süßlichem Geschmack. Bei Druck und Kälte kann es sich zu Flüssigkeit verdichten, und es kommt in dieser Gestalt in starken Stahlzylindern im Handel vor. Das Stickstoffoxydul wird meist durch Erwärmung aus trockenem Ammoniumnitrat hergestellt. Das entwickelte Gas wird mit Ferrosulfat- und Kaliumhydroxydlösung gewaschen.

Das Stickstoffoxydul ist in Wasser sehr leicht löslich. Bunsen<sup>1)</sup> hat eine Tabelle über die Absorptionskoeffizienten des Stickstoffoxyduls in Wasser bei 0—20° aufgestellt, spätere Untersuchungen haben aber übereinstimmend dargetan, daß diese Werte zu hoch sind. Geffcken<sup>2)</sup> fand folgende Werte des Absorptionskoeffizienten  $\alpha$  des Stickoxyduls in Wasser bei verschiedenen Temperaturen:

5°	1,048
10°	0,879
15°	0,738
20°	0,629
25°	0,544

In genauer Übereinstimmung hiermit fand Siebeck<sup>3)</sup> bei 22,9°  $\alpha = 0,572$ . Bei 38° fand er  $\alpha = 0,383$ .

Das Stickstoffoxydul ist in Öl sehr leicht löslich. So fand de Saussure<sup>4)</sup>, daß 100 ccm Wasser bei 18° und 724 mm 76 ccm  $N_2O$  aufnehmen, 100 ccm Olivenöl unter gleichen Verhältnissen aber 150 ccm  $N_2O$ . Danach ist die Löslichkeit also doppelt so groß in Öl wie in Wasser. Auch Nieloux<sup>5)</sup> gibt an, daß  $N_2O$  in sehr bedeutender Menge von Öl absorbiert wird. Jüngst haben Meyer und Gottlieb-Billroth<sup>6)</sup> den Löslichkeitskoeffizient des Stickstoffoxyduls in Olivenöl bei 37° zu 1,40 bestimmt.

Das Stickstoffoxydul kann die Verbrennung unter Spaltung in Stickstoff und Sauerstoff unterhalten. So wird ein glühender Holzspan in einer Stickstoffoxydulatmosphäre entflammen. Die quantitative Bestimmung<sup>7)</sup> von  $N_2O$  in einem Gasgemisch geschieht am besten, indem man das  $N_2O$  nach Ab-

1) R. Bunsen, Gasometrische Methoden. 2. Aufl. 1877, S. 225.

2) G. Geffcken, Zeitschr. f. physik. Chemie **49**, 276 (1904).

3) Richard Siebeck, Skandinav. Archiv f. Physiol. **21**, 378 (1909).

4) Théodore de Saussure, Gilberts Annalen **47**, 167 (1814).

5) Maurice Nieloux, Les anesthésiques généraux. 1908, S. 207.

6) K. H. Meyer und H. Gottlieb-Billroth, Zeitschr. f. physiol. Chemie **112**, 55 (1921).

7) Siehe A. Krogh u. F. Lindhard, Skandinav. Archiv f. Physiol. **27**, 105 (1912).

sorption der Kohlensäure und des Sauerstoffs und nach Zusatz eines bedeutenden Überschusses von Wasserstoff in einem Gasrezipienten über Quecksilber mittels eines glühenden Platindrahtes langsam verbrennt. Bei Explosion bildet sich leicht etwas Salpetersäure, und die Analyse wird unzuverlässig. Deswegen sind mehrere ältere Analysen als recht unsicher zu betrachten.

Das Stickstoffoxydul scheint auf alle Organismen toxisch wirken zu können, jedoch sind die Gaben, d. h. der Druck, unter dem es sich befinden muß, um nachweisbare Wirkungen zu entfalten, bei den verschiedenen Organismen verschieden.

Was die Wirkung auf Bakterien betrifft, so scheint das  $N_2O$  bei hohem Druck deren Entwicklung zu hemmen. So fand Paul Bert<sup>1)</sup>, daß kleine Muskelstücke, die 5 Tage einem Druck von 10 Atmosphären eines 90%  $N_2O$  und 10% atmosphärische Luft enthaltenden Gemisches ausgesetzt waren, nicht faul wurden, wie sie auch, nachdem der Überdruck gehoben worden war und sie noch 4 Tage in demselben Gemisch gestanden hatten, keinen üblen Geruch entwickelten. Auch Leberstücke, die 7 Tage bei einem Druck von 8 Atmosphären (7 Teile  $N_2O$  und 1 Teil atmosphärische Luft) in einer Glocke standen, wurden nicht faul. Bert schließt aus diesen Versuchen, daß  $N_2O$  bei hinlänglich hohem Druck die Fäulnisbakterien töten kann.

Was die höheren Pflanzen betrifft, so fanden Jolyet und Blanche<sup>2)</sup>, daß Kressesamen und Hafer in reinem  $N_2O$  nicht keimten, dagegen ja, wenn man dem  $N_2O$  eine geringe Menge Sauerstoff zusetzte. Wenn bereits gekeimte Samen in einer reinen  $N_2O$ -Atmosphäre angebracht werden, hält die Entwicklung inne, setzt sich aber wieder fort, wenn man Sauerstoff in die Glocke einführt. Bert<sup>1)</sup> fand, daß Kressesamen bei einem Druck von 10 Atmosphären in einem Gemisch von 90%  $N_2O$  und 10% atmosphärischer Luft nicht keimten. Da der Überdruck nach 10 Tagen gehoben wurde, keimten die Samen. Bei 3,5 Atmosphären  $N_2O$  wurde nur eine Verzögerung der Keimung beobachtet. Bei normalem Druck bleiben 80%  $N_2O$  in der Luft ohne Wirkung.

**Wirkungen auf höhere Tiere.** Das Stickoxydul ruft keine örtlichen Reizwirkungen hervor.

**Resorption.** Für die höheren Tiere spielt nur die Resorption durch die Lungen eine Rolle, wobei das  $N_2O$  aus der Alveolenluft ins Blut übertritt. Bevor wir zu dem eigentlichen Resorptionsprozeß übergehen, wollen wir deshalb untersuchen, nach welchen Gesetzen und in welcher Menge das  $N_2O$  vom Blut aufgenommen wird.

Jürgensen<sup>3)</sup> hat eine Reihe Versuche angestellt über die Menge  $N_2O$ , die luftfreies Blut bei verschiedenem Druck aufnehmen kann. Diese Menge ist nach seinen Versuchen dem Druck des Gases proportional; 100 ccm Blut werden bei 18,9° und 760 mm 66 ccm  $N_2O$  aufnehmen können.

Hermann<sup>4)</sup> fand, daß der Absorptionskoeffizient des Serums ungefähr derselbe sei wie der des Wassers. Dagegen fand er, daß die Blutkörperchen weniger  $N_2O$  absorbieren als das Wasser, was sich durch keine späteren Untersuchungen bestätigt hat. Er schließt aus seinen Versuchen, daß das Blut so viel  $N_2O$  aufnehmen kann, wie seinem Wassergehalt entspricht, und daß es in betreff der Aufnahme der Blutkörperchen von  $N_2O$  gleichgültig ist, ob diese mit chemisch gebundenem Sauerstoff gesättigt sind oder nicht.

<sup>1)</sup> Paul Bert, Compt. rend. de la Soc. de Biol. 3. Sér. II. 1885, S. 520.

<sup>2)</sup> Jolyet et T. Blanche, Arch. de Physiol. norm. et pathol. 5, 364 (1873).

<sup>3)</sup> F. Nawrooki, Studien des physiol. Instituts zu Breslau II, 145, Anm. 1863.

<sup>4)</sup> L. Hermann, Archiv f. Anat., Physiol. u. wissenschaft. Med. 1864, S. 524.



Siebeck<sup>1)</sup> fand, daß Blut bei 23° etwas mehr N<sub>2</sub>O absorbierte als Wasser. Die Untersuchung der Absorption sowohl des Serums als der Blutkörperchen ergab, daß das Serum einige Prozent N<sub>2</sub>O weniger absorbierte als das Wasser. Dagegen absorbierten Lösungen von Blutkörperchen mehr N<sub>2</sub>O als ein entsprechendes Quantum Wasser. Siebeck nimmt an, daß dies vom Gehalt der Blutkörperchen an Lipiden herrührt, die sicherlich wie Öl bedeutend mehr N<sub>2</sub>O aufnehmen können als das Wasser. Er fand, daß die aufgenommene Menge N<sub>2</sub>O sowohl in Serum als in einer Lösung von Blutkörperchen dem Druck proportional sein wird. Vorhandensein von Sauerstoff und Kohlensäure war ohne Einfluß auf die Menge N<sub>2</sub>O, welche die Blutkörperchen aufnehmen konnten. Nach dem Vorliegenden ist mit Sicherheit anzunehmen, daß das N<sub>2</sub>O sich im Blute nur physikalisch löst und keine chemische Verbindung mit den Bestandteilen des Blutes eingeht. Auch Nicloux<sup>2)</sup> fand bei einer Untersuchung des Blutes von Tieren, die N<sub>2</sub>O geatmet hatten, mehr N<sub>2</sub>O in den Blutkörperchen als im Plasma. Man kann nach Siebecks Versuchen annehmen, daß 100 ccm Blut bei 37° und einem Druck von 760 mm N<sub>2</sub>O 43 ccm von diesem Gase aufnehmen können.

Die Resorption des Stickoxyduls in der Lunge geht sicherlich durch eine Diffusion vonstatten, und die Aufnahme geschieht mit großer Leichtigkeit. Mittels der Untersuchungen der späteren Jahre über die Diffusion der Gase durch die Lunge kann man berechnen, wieviel N<sub>2</sub>O unter gegebenen Bedingungen aus der Lungenluft ins Blut übertreten wird. Nach Bohr<sup>3)</sup> und Krogh<sup>4)</sup> kann die Diffusionsgröße des Kohlenoxyds, d. h. diejenige Menge Kohlenoxyd, welche pro Minute und Millimeter Druckdifferenz aus der Lungenluft ins Blut übertritt, bei einem Menschen in Ruhe etwa zu 20—30 ccm angesetzt werden. Danach wird die Diffusionsgröße des Stickstoffoxyduls<sup>5)</sup>

$$20 \cdot \frac{0,393 \sqrt{28}}{0,0184 \sqrt{44}} = 341 \text{ ccm}$$

betragen, indem 0,393 und 0,0184 die Absorptionskoeffizienten von N<sub>2</sub>O und CO bei 37°; und 44 und 28 die Molekularzahlen der betreffenden Gase bezeichnen. Bei einer Druckdifferenz von 10 mm N<sub>2</sub>O zwischen der Alveolenluft und dem Blute werden also während einer Minute 3410 ccm N<sub>2</sub>O durch die Lunge wandern. Wenn reines N<sub>2</sub>O geatmet wird und der Druck dieses Gases in der Alveolenluft also etwa 700 mm beträgt, muß danach angenommen werden, daß das Blut bei der Passage durch die Lunge mit N<sub>2</sub>O gesättigt oder sehr nahezu gesättigt werden wird.

Auch experimentelle Untersuchungen haben ergeben, daß arterielles Blut von Tieren, die kürzere Zeit N<sub>2</sub>O geatmet hatten, große Mengen dieses Gases enthielt. So fanden Jolyet und Blanche<sup>6)</sup>, daß bei einem Hunde, der 7'30" ein 62% N<sub>2</sub>O und 21% O<sub>2</sub> enthaltendes Gasgemisch geatmet hatte, 100 ccm arterielles Blut 29 ccm N<sub>2</sub>O enthielten. Nachdem das Tier 1'45" reines N<sub>2</sub>O geatmet hatte, enthielten 100 ccm Blut 28,1 ccm N<sub>2</sub>O. Bei zwei anderen Hunden, die 3 und 4 Minuten reines N<sub>2</sub>O geatmet hatten, enthielten 100 ccm Blut bzw. 34,6 und

<sup>1)</sup> Richard Siebeck, Skandinav. Archiv f. Physiol. **21**, 378 (1909).

<sup>2)</sup> M. Nicloux, Les anesthésiques généraux. 1908, S. 172.

<sup>3)</sup> Christian Bohr, Zentralbl. f. Physiol. **23**, 374 (1909).

<sup>4)</sup> A. u. M. Krogh, Skandinav. Archiv f. Physiol. **23**, 246 (1910). — M. Krogh, Journ. of Physiol. **49**, 271 (1915).

<sup>5)</sup> Siehe Bohr, Skandinav. Archiv f. Physiol. **22**, 242 u. 270 (1909).

<sup>6)</sup> Jolyet et Blanche, Arch. de Physiol. norm. et pathol. **5**, 372 (1873).

37 ccm  $N_2O$ . Nicloux<sup>1)</sup> fand bei Hunden, die 2—2½ Minuten reines  $N_2O$  geatmet hatten und völlig narkotisiert waren, etwa 25 ccm  $N_2O$  und bei fortgesetzter Inhalation unmittelbar vor Eintritt des Todes 30 ccm  $N_2O$  in 100 g Blut. Ähnliche Zahlen werden von anderen Forschern bei der Stickstoffoxydulnarkose angegeben. So fanden Olivier und Garret<sup>2)</sup> bei einem Kaninchen bei vollständiger Narkose 22,5 ccm  $N_2O$  und Kemp<sup>3)</sup> bei Hunden, die 88,5—93,9%  $N_2O$  und 11,5 bis 6,1%  $O_2$  enthaltende Gemische atmeten, 29,1—33,5 ccm  $N_2O$  in 100 ccm Blut. Die genannten Zahlen der verschiedenen Forscher stimmen nicht ganz überein, was vielleicht teilweise mit den verschiedenen angewandten analytischen Methoden zusammenhängt, aber sie zeigen, daß die Resorption von  $N_2O$  sehr schnell vonstatten geht, und daß das Blut während der Narkose mit  $N_2O$  gesättigt oder fast gesättigt ist.

Daß das  $N_2O$  mit Leichtigkeit aus dem Blute in das Gewebe des Körpers, namentlich ins Zentralnervensystem übertreten kann, erhellt aus der großen Geschwindigkeit, mit der sich die Narkose bei hinreichend hohem Druck entwickelt, auch in Fällen, wo Sauerstoff vorhanden ist und die Erstickung somit keine Rolle spielen kann.

Über das Schicksal des Stickstoffoxyduls im Organismus nach der Resorption ist die Ansicht ausgesprochen worden, daß das  $N_2O$  sich vielleicht im Organismus spaltet und dadurch dem Organismus Sauerstoff zuführt. Dieser Ansicht, die wohl zunächst von einem Analogieschluß vom Vermögen des Stickstoffoxyduls herrührt, außerhalb des Organismus eine Verbrennung unterhalten zu können, fehlt jedoch jede experimentelle Grundlage. Man muß im Gegenteil annehmen, daß  $N_2O$  weder von der Pflanze noch vom tierischen Organismus gespalten werden kann. Dafür spricht, daß die Keimung von Samen in reinem  $N_2O$  innehält, sich aber fortsetzt, wenn eine geringe Menge Sauerstoff zugeführt wird. Venöses Blut wird durch Schüttelung mit  $N_2O$  nicht arterialisiert. Ferner nimmt bei Einatmung von reinem  $N_2O$  die Sauerstoffmenge im Blute bis auf dieselbe geringe Größe ab wie bei Einatmung von Wasserstoff und Stickstoff, und die Tiere sterben in beiden Fällen im Laufe derselben Zeit, oder vielleicht gar etwas früher in  $N_2O$ <sup>4)</sup>. Man kann somit nicht annehmen, daß  $N_2O$  sich im Organismus spaltet, sondern muß davon ausgehen, daß das Gas in unverändertem Zustande ausgeschieden wird.

Nach Aufhören der  $N_2O$ -Atmung wird die Ausscheidung durch die Lungen nach ähnlichen Gesetzen erfolgen wie die Resorption, und nach kurzer Zeit wird die im Körper aufgenommene  $N_2O$ -Menge ausgeschieden sein. So fand Gréhant<sup>5)</sup> im arteriellen Blute eines Hundes zu Ende der  $N_2O$ -Atmung 26,4%  $N_2O$  (26,4 ccm  $N_2O$  in 100 ccm Blut), 10 Minuten später aber 2,1%  $N_2O$ . Nicloux<sup>6)</sup> Untersuchungen offenbarten eine noch weit schnellere Ausscheidung. So fand er bei einem Hund während der Narkose 25,3%  $N_2O$ , 2 Minuten nach Aufhören der  $N_2O$ -Atmung aber nur 1,7%  $N_2O$  im arteriellen Blut. 5 Minuten nach Aufhören der  $N_2O$ -Atmung konnte Nicloux in keinem Falle  $N_2O$  im arteriellen Blute nachweisen. Diese schnelle Ausscheidung stimmt ganz gut zu dem schnellen Erwachen bei der  $N_2O$ -Narkose fast augenblicklich nach Aufhören der Inhalation.

<sup>1)</sup> M. Nicloux, *Les anesthésiques généraux*. 1908, S. 169.

<sup>2)</sup> F. Olivier and F. C. Garret, *The Lancet* 1893, II, 625.

<sup>3)</sup> George T. Kemp, *Brit. Med. Journ.* 1897, II, 1480.

<sup>4)</sup> M. Goldstein, *Archiv f. d. ges. Physiol.* 17, 352 (1878).

<sup>5)</sup> N. Gréhant, *Compt. rend. de la Soc. de Biol.* 45, 613 (1893).

<sup>6)</sup> M. Nicloux, *Les anesthésiques généraux*. 1908, S. 171.

### *Allgemeine Wirkungen.*

Dem Blute gegenüber scheint das Stickoxydul sich wie ein indifferentes Gas zu verhalten. Die Spektren des Oxyhämoglobins und des reduzierten Hämoglobins ändern sich nicht bei Vorhandensein von  $N_2O$ . Es hat keine schädlichen Wirkungen auf die morphologischen Bestandteile des Blutes<sup>1)</sup>.

**Das Zentralnervensystem.** Die Wirkung des Stickstoffoxyduls auf das Gehirn wurde 1799 von Davy<sup>2)</sup> entdeckt, der bei Einatmung dieses Gases eigentümliche Wirkungen auf das Sensorium beobachtete; er empfand hochgradiges Wohlbefinden, alle Eindrücke stellten sich in schärferem Licht dar, die Gedankenflucht wurde lebhafter, er fühlte sich froh und heiter und sah anregende Bilder vorüberziehen. Er verglich die Wirkungen des Stickoxyduls mit der des Champagners und nannte das Gas „Lachgas“, da die angeheiterte Stimmung sich bei geringer Veranlassung durch anhaltendes Lachen zu erkennen gab. Davy konnte die Einatmung des Gases lange fortsetzen. Er beobachtete ferner, daß Tiere, die in einem Behälter mit  $N_2O$  angebracht wurden, der mit Wasser abgesperrt war, durch das die Tiere in den Behälter eingeführt wurden, nach wenigen Minuten starben. Der Unterschied zwischen den Resultaten von Davys Versuchen am Menschen und an Tieren rührt, wie Hermann<sup>3)</sup> hervorgehoben hat, wahrscheinlich davon her, daß das  $N_2O$ , das Davy selbst einatmete, und das in seidenen Säcken aufgesammelt war, etwas Sauerstoff enthalten hat, der durch die Wände der Säcke diffundiert war, während das in den Tierversuchen angewandte  $N_2O$ , das in einer Glocke über Wasser aufgesammelt war, bedeutend reiner war. Hermann beobachtete bei Versuchen an sich selbst einen rauschähnlichen Zustand, der dem von Davy beschriebenen ganz ähnlich war, wenn er ein Gemisch von 80%  $N_2O$  und 20%  $O_2$  einatmete, wohingegen sich schnell eine starke Asphyxie entwickelte, wenn er reines  $N_2O$  einatmete.

Davy beobachtete (l. c. S. 339), daß ein Hund, der wegen einer Dislokation der Lendenwirbel starke Schmerzen hatte und winselte und heulte, gleich ruhig wurde, wenn er in eine große Glocke mit  $N_2O$  eingeführt wurde, und tief atmend auf der Seite lag, und er sagt (S. 516), daß das  $N_2O$ , da es imstande ist, physische Schmerzen aufzuheben, wahrscheinlich mit Vorteil bei chirurgischen Operationen angewendet werden kann, bei denen kein größerer Blutverlust stattfindet, hat diese Frage aber nicht näher untersucht.

Bekanntlich entdeckte Horace Wells 1844 die anästhetischen Eigenschaften des Stickstoffoxyduls, und er war der erste, der dieses Gas als Betäubungsmittel bei Zahnextraktionen benutzte, aber der ungünstige Ausfall seiner Demonstration der Narkose sowie die kurz darauf erfolgende Entdeckung der narkotischen Eigenschaften des Äthers und des Chloroforms bewirkte, daß das Stickoxydul eine Reihe von Jahren unbeachtet blieb. Erst zu Mitte der 1860er Jahre wurde es in großem Umfang wieder als Anaestheticum aufgenommen und fand bei Zahnextraktionen enorme Verwendung. Es wurde hier in reinem Zustande eingeatmet, und es ergab sich dabei das bekannte, häufig beschriebene Bild: nachdem das Gas etwa  $\frac{3}{4}$ —1 Minute eingeatmet worden ist, tritt Bewußtlosigkeit und Anästhesie ein, die sich bei Unterbrechung der Einatmung fast  $\frac{1}{2}$  Minute halten; danach schwindet die Narkose schnell, so daß der ganze Verlauf von Anfang der Einatmung an bis zur völligen Erholung etwa 2 Mi-

<sup>1)</sup> S. Klinkowitsch, Virchows Archiv **94**, 170 (1883).

<sup>2)</sup> Humphrey Davy, *Researches chemical and philosophical chiefly concerning nitrous oxyde and its respiration*. London 1800.

<sup>3)</sup> L. Hermann, Archiv f. Anat. Physiol. u. wissensch. Med. 1864. 533.



nuten dauert. Während der Einatmung des Stickstoffoxyduls tritt starke Cyanose ein.

Über die Wirkungsweise des  $N_2O$  auf das Zentralnervensystem haben sich recht verschiedene Ansichten geltend gemacht. Hermann, der bei Einatmung eines 80%  $N_2O$  und 20%  $O_2$  enthaltenden Gemisches wie Davy einen rauschartigen Zustand beobachtete, meinte, daß das vom Blute absorbierte  $N_2O$  auf gewisse Ganglienzellen einwirke und dadurch den Rausch hervorrufe; er ist aber geneigt, auch allen anderen leicht absorbierbaren Gasen Wirkungen auf das Zentralnervensystem zuzuschreiben. Die bei reinem  $N_2O$  eintretende Bewußtlosigkeit schreibt er wie die Dyspnöe usw. der durch Sauerstoffmangel hervorgerufenen Erstickung zu. Jolyet und Blanche<sup>1)</sup> kamen durch ihre Untersuchungen zu dem Resultat, daß die durch reines  $N_2O$  hervorgerufene Anästhesie einfach auf dem Sauerstoffmangel des Blutes beruhe und daß das  $N_2O$  keine anästhetischen Eigenschaften besitze. Goltstein<sup>2)</sup> meinte, daß die Anästhesie bei Einatmung von reinem  $N_2O$  auf einer kombinierten Wirkung von Erstickung und den narkotisierenden Eigenschaften des Gases beruhe.

Im Gegensatz zu den genannten Untersuchungen faßte Paul Bert<sup>3)</sup> das  $N_2O$  als echtes Narkoticum auf und betrachtete die Narkose bei Einatmung von reinem  $N_2O$  als auf einer spezifischen Wirkung des Stickstoffoxyduls beruhend. Er ging von der Betrachtung aus, daß der Umstand, daß es, um eine Anästhesie hervorzurufen, notwendig war, die Individuen reines  $N_2O$  atmen zu lassen, darauf beruhe, daß dies Gas erst bei einem Druck von 760 mm narkotisch wirke, und daß man also bei gewöhnlichem Barometerdruck eine Asphyxie nicht vermeiden könne, wenn man eine Stickstoffoxydulnarkose hervorrufen wolle. Bei höherem Drucke als atmosphärischem sollte es demgemäß möglich sein, Anästhesie ohne Asphyxie hervorzurufen, indem man den Individuen  $N_2O$  bei einem Partialdruck von 760 mm und gleichzeitig Sauerstoff beibringen konnte. Um die Frage zu untersuchen, brachte er zwei Ratten in einem Überdruckapparat in Gemischen von  $N_2O$  und atmosphärischer Luft an, die eine bei einem Druck von 3 Atmosphären (2 Teile  $N_2O$  und 1 Teil atmosphärische Luft), die andere bei 4 Atmosphären (3 Teile  $N_2O$  und 1 Teil atmosphärische Luft). Die Tiere schiefen gleich ein. Da sie nach 15–20 Minuten herausgenommen wurden, kehrte die Sensibilität nach wenig Sekunden wieder. Ihre Temperatur fiel während des Versuches etwa  $10^\circ$ . Danach stellte Bert in einem großen Überdruckapparat eine Reihe von Versuchen mit Hunden an. Er ließ die Tiere bei einem Überdruck von 200 mm aus einem Kautschuksack einatmen, der 80%  $N_2O$  und 20%  $O_2$ , oder in anderen Versuchen 85%  $N_2O$  und 15%  $O_2$  enthielt. Nach 1–2 Minuten war die Sensibilität ganz verschwunden; es trat völlige Muskelschlaffung und Wegfall aller Reflexe bei Reizung der sensiblen Nerven ein. Das arterielle Blut war hellrot, und es lagen keine Zeichen von Asphyxie vor. Die Atmung war regelmäßig und kräftig, der Blutdruck normal. Die Narkose wurde bis 1 Stunde unterhalten, ohne daß sich das Bild veränderte. Wenn die  $N_2O$ -Einatmung unterbrochen wurde, kehrten die Sensibilität und die Intelligenz nach 3–4 Atemzügen wieder. Die Narkose kann ohne Schaden sehr lange fortgesetzt werden. So hat Martin<sup>4)</sup> die Narkose bei 85%  $N_2O$  und 15%  $O_2$  und einem Überdruck von 110 mm an einem Hund 72 Stunden hindurch unterhalten. Das Tier überlebte den Versuch.

<sup>1)</sup> Jolyet et F. Blanche, Arch. de Physiol. norm. et pathol. 5. 375 (1873).

<sup>2)</sup> Goltstein, Archiv f. d. ges. Physiol. 17, 345 (1878).

<sup>3)</sup> Paul Bert, Gaz. med. de Paris 1878, S. 168, 257, 498, 579.

<sup>4)</sup> Cl. Martin, Compt. rend. de l'Acad. des Sc. 106, 290 (1888).

Das Verfahren ist auf Paul Berts Empfehlung auch bei Menschen angewandt worden, wo sich also sowohl Operateur als Patient bei einem Überdruck von etwa  $\frac{1}{4}$  Atmosphäre in einem Überdruckapparat aufhielten, und der Patient ein Gemisch obengenannter Zusammensetzung einatmete. Die Narkose kam leicht und schnell zustande, es war völlige Gefühllosigkeit und Bewußtlosigkeit vorhanden, und die Patienten erwachten fast gleich nach Unterbrechung der  $\text{N}_2\text{O}$ -Atmung. Unangenehme Nachwirkungen wurden nicht beobachtet. Des großen und schwerfälligen bei diesen Narkosen erforderlichen Apparates wegen gewann das Verfahren indes keine große Verbreitung und wurde allmählich wieder aufgegeben. Paul Bert<sup>1)</sup> zeigte später, daß er, wenn er einen Hund bei gewöhnlichem Druck mit reinem  $\text{N}_2\text{O}$  narkotisierte, die Anästhesie durch Einatmung eines Gemisches von 80%  $\text{N}_2\text{O}$  und 20%  $\text{O}_2$  unterhalten konnte, ein Prinzip, das in etwas abgeänderter Gestalt in der späteren Zeit große Verbreitung in der Chirurgie gewonnen hat, namentlich in Amerika.

Es kann nach Paul Berts Untersuchungen keinem Zweifel unterliegen, daß  $\text{N}_2\text{O}$  ein echtes Anästheticum ist und ohne gleichzeitige Erstickung Narkose hervorrufen kann. Daß die Asphyxie auch nicht bei niedrigerem  $\text{N}_2\text{O}$ -Druck als 760 mm eine entscheidende Rolle spielt, wurde von Kemp<sup>2)</sup> dargetan, der, indem er einen Hund  $\text{N}_2\text{O}$  mit geringem Zusatz von atmosphärischer Luft atmen ließ, eine komplette Anästhesie erzielte, so daß die Reizung eines sensitiven Nervs keine Reaktion bewirkte. Als er dann das Tier reinen Stickstoff atmen ließ, kehrte die Sensibilität wieder. Daß bei Einatmung von reinem  $\text{N}_2\text{O}$  die dadurch hervorgerufene Asphyxie eine Rolle spielen kann, namentlich vielleicht für die Geschwindigkeit, mit der die Narkose eintritt, ist indessen nicht unwahrscheinlich.

Auch an kaltblütigen Tieren wirkt das  $\text{N}_2\text{O}$  als Narkoticum. So fand Goltstein<sup>3)</sup>, daß ein in reinem  $\text{N}_2\text{O}$  angebrachter Frosch nach  $5\frac{1}{2}$  Minuten reaktionslos war, wohingegen ein in reinem Wasserstoff angebrachter Frosch nach  $1\frac{1}{4}$  Stunde lebhaft reagierte. Die beim Frosch im reinen Stickoxydul bereits ausgebildete Narkose wurde durch Beimengung eines geringen Luftquantums so gering, daß der Partialdruck des Stickstoffoxyduls nur wenig Prozent verringert wurde, rückgängig. Fische werden nach Bert in Wasser, das mit  $\text{N}_2\text{O}$  gesättigt ist, schnell betäubt.

Es ist also nach Paul Bert ein Druck von 760 mm oder annäherungsweise so viel erforderlich, um eine komplette Narkose zu erzielen. Bei geringerem Druck, z. B. 600 mm  $\text{N}_2\text{O}$ , wird das Sensorium nur unvollständig gelähmt. So muß der von Davy und Hermann beschriebene rauschartige, taumelnde Zustand mit mehr oder minder klarem Bewußtsein erklärt werden, der bei etwa 80%  $\text{N}_2\text{O}$  in der Inspirationsluft vorkommt. Bei Einatmung von 80%  $\text{N}_2\text{O}$  und 20%  $\text{O}_2$  beobachtete Klirowitsch<sup>4)</sup> beim Menschen keine Anästhesie, wohl aber eine bedeutende Herabsetzung der Hautsensibilität, und bei Hunden, die dies Gemisch einatmeten, rief eine Injektion von Apomorphin kein Erbrechen hervor. Das respiratorische Zentrum wird erst bei einem sehr hohen  $\text{N}_2\text{O}$ -Druck gelähmt, bei Ratten erst bei etwa 2200 mm  $\text{N}_2\text{O}$  (s. u.). Eine Steigerung des Sauerstoffdrucks um mehrere Atmosphären ruft nach Bock<sup>5)</sup> bei einer Ratte, die gerade bei dem erforderlichen  $\text{N}_2\text{O}$ -Druck narkotisiert ist, kein Erwachen hervor.

<sup>1)</sup> Paul Bert, *Compt. rend. de l'Acad. des Sc.* **96**, 271 (1883).

<sup>2)</sup> George T. Kemp, *Brit. Med. Journ.* 1897, II, 1480.

<sup>3)</sup> Goltstein, *Archiv f. d. ges. Physiol.* **17**, 345 (1878).

<sup>4)</sup> S. Klirowitsch, *Virchows Archiv* **94**, 228. (1883)

<sup>5)</sup> Johannes Bock, *Archiv f. experim. Pathol. u. Pharmakol.* **75**, 43 (1913).

Es erhellt aus den besprochenen Untersuchungen, daß ein Druck von 600 mm (80%)  $N_2O$  der Inspirationsluft auch bei lange dauernder Einatmung keine Narkose hervorrufen wird, daß eine solche aber bei einem Druck von 760 mm  $N_2O$  leicht und schnell eintritt. Über die Frage, ob bei einem zwischen diesen Grenzen liegenden Druck eine Narkose hervorgerufen werden kann, sind eine Reihe von Untersuchungen angestellt worden. Wood<sup>1)</sup> fand, daß Gemische, die 97%  $N_2O$  und 3%  $O_2$  enthielten, bei Hunden völlige Narkose mit Wegfall des Corneareflexes hervorzurufen vermochten; es dauerte aber doppelt so lange wie bei reinem  $N_2O$ , bevor die Narkose eintrat. Bei 95%  $N_2O$  und 5%  $O_2$  dauerte es 15 Minuten oder mehr, bevor der Corneareflex sich verloren hatte. Kemp<sup>2)</sup> rief bei Hunden, die ein mit 6—11,5%  $O_2$  vermishtes  $N_2O$  atmeten, völlige Anästhesie hervor, so daß die Reizung eines sensitiven Nerven keine Schmerzerscheinung verursachte. Bei diesen Versuchen enthielt das arterielle Blut indessen viel weniger Sauerstoff als normal ist, und es ist nicht unmöglich, daß der vorliegende Sauerstoffmangel im Blute das Resultat beeinflußt hat. Hewitt<sup>3)</sup> führt an, daß er mehrere tausend Menschen mit einem Gemisch aus 87,5%  $N_2O$  und 12,5%  $O_2$  narkotisiert hat. Er erzielte vollständige Anästhesie, Muskelschlaffung und Wegfall des Conjunctivalreflexes, und es lagen keine Anzeichen von Asphyxie vor. Zwar gelang es ihm nicht immer, mit diesem Gemisch die Narkose hervorzurufen; es finden sich einzelne Individuen, bei denen man reines  $N_2O$  anwenden muß, um eine Narkose zu erzielen. Auch Paul Bert<sup>4)</sup> fand bei der Narkotisierung von Menschen im Überdruckapparat, daß man bei einzelnen Individuen einen höheren Überdruck anwenden muß, um eine Narkose hervorzurufen. Es scheint nach diesen Untersuchungen etwas individueller Unterschied in betreff des zur Erzeugung der Narkose erforderlichen  $N_2O$ -Druckes der Einatmungsluft zu bestehen.

Bei der Stickstoffoxydulnarkose wird also erst das Sensorium und die Sensibilität gelähmt, dann hören die Reflexe auf und schließlich, bei viel höheren Gaben, wird das Atemzentrum gelähmt. Wie erwähnt, ist das  $N_2O$  viel leichter

löslich in Öl als in Wasser. Der Teilungskoeffizient  $\frac{\text{Öl}}{\text{Wasser}}$  kann nach den

besprochenen Bestimmungen von de Saussure zu etwa 2 angesetzt werden. Sowohl Meyer als Overton<sup>5)</sup> zählen daher das  $N_2O$  zu der Reihe der chemisch indifferenten Stoffe, deren narkotische Wirkungen mit ihrem hohen Teilungskoeffizienten, d. h. ihrer verhältnismäßig großen Löslichkeit in Lipoiden gegenüber ihrer Löslichkeit in Wasser in Verbindung stehen. Diese Annahme scheint um so berechtigter, als das Stickstoffoxydul eine ausgesprochene Übereinstimmung mit den betreffenden Narkoticis der Alkoholgruppe in betreff der Reihenfolge darbietet, nach der die verschiedenen Teile des Zentralnervensystems bei der Narkose gelähmt werden, und man kann somit annehmen, daß das  $N_2O$  und die aliphatischen Narkotica im Zentralnervensystem dieselben Angriffspunkte haben. Dies wird durch Madelungs<sup>6)</sup> Beobachtungen bestätigt, nach denen bei gleichzeitiger Einwirkung von  $N_2O$  in nicht hinlänglicher Gabe, um eine Narkose hervorzurufen (80%  $N_2O$  und 20%  $O_2$ ), und Narkoticis der aliphatischen Reihe (Urethan, Chloral, Paraldehyd) nur eine Addition der Wirkungen statt-

<sup>1)</sup> H. C. Wood, The dental Cosmos **35**, 350 (1893).

<sup>2)</sup> Kemp, a. a. O. S. 1480.

<sup>3)</sup> Frederic Hewitt, The dental Cosmos **35**, 544 (1893).

<sup>4)</sup> Paul Bert, Compt. rend. de l'Acad. des Sc. **89**, 134 (1879).

<sup>5)</sup> E. Overton, Studien über die Narkose. 1901, S. 156.

<sup>6)</sup> W. Madelung, Archiv f. experim. Pathol. u. Pharmakol. **62**, 428 (1910).



zufinden scheint. Dagegen wird eine Einatmung des genannten Gemisches eine sehr tiefe narkotische Wirkung auf Kaninchen ausüben, denen eine verhältnismäßig geringe Menge Morphin- oder Morphin-Scopolamin injiziert worden ist. Meyer und Gottlieb Bilroth<sup>1)</sup> meinen, daß bei der Narkose durch Inhalationsanästhetica (wie Stickstoffoxydul) die narkotische Wirkungsstärke ausschließlich durch die Löslichkeitskoeffizienten der betreffenden Gase bedingt wird.

**Der Kreislauf.** Die Wirkungen des Stickstoffoxyduls auf die Kreislauforgane scheinen nicht hervortretend zu sein. Vom Froschherzen fand Hermann<sup>2)</sup>, daß reines  $N_2O$  die Tätigkeit kaum schneller aufhebt als Stickstoff oder Wasserstoff, und daß eine Mischung von  $N_2O$  und  $O_2$  sich ganz wie atmosphärische Luft verhält. Kobert<sup>3)</sup> fand das Herz von Fröschen, die 2 Tage in einer  $N_2O$ -Atmosphäre angebracht gewesen waren, mechanisch erregbar und, der atmosphärischen Luft ausgesetzt, sogar mit normalem Rhythmus schlagend, wohingegen das Herz von Fröschen, die eine entsprechende Zeit in Wasserstoff angebracht gewesen waren, immer stillstand. Am ausgeschnittenen Herzen konnte er keinen Unterschied zwischen den Wirkungen von  $N_2O$  und Wasserstoff entdecken.

Bei warmblütigen Tieren wird die Einatmung von reinem  $N_2O$  eine Blutdrucksteigerung hervorrufen, die jedoch unzweifelhaft der vorhandenen Erstickung zugeschrieben werden muß. Goltstein<sup>4)</sup> fand bei Hunden, die reines  $N_2O$  einatmeten, als mittlere Zahl der Blutdrucksteigerung in zehn Versuchen 47 mm, bei Einatmung von  $N_2$  oder  $H_2$  gleichfalls als mittlere Zahl von zehn Versuchen 42,4 mm Blutdrucksteigerung. Nach Unterbrechung der  $N_2O$ -Einatmung fand er meist eine recht bedeutende sekundäre Blutdrucksteigerung.

Bei Einatmung von  $N_2O$ , das mit hinreichend viel atmosphärischer Luft gemischt war, um keine Dyspnöe zu erzeugen, fand Goltstein keine wesentlichen Veränderungen des Blutdruckes. Die Pulsfrequenz blieb bei Kaninchen unverändert, beim Hund nahm sie etwas zu, was Goltstein einer Verminderung des Tonus der Hemmungsnerven des Herzens zuschreibt. Auch Klikowitsch und Kemp fanden bei ähnlichen Versuchen keine hervortretenden Veränderungen des Blutdruckes. Paul Bert<sup>5)</sup> fand bei einem Hund, der im Überdruckapparat angebracht war und eine Mischung von 80%  $N_2O$  und 20%  $O_2$  atmete, bei einem Überdruck von 200 mm keine Veränderung des Blutdruckes. Bei Ratten, die sich bei Vorhandensein von Sauerstoff bei Drücken von 2500—4000 mm  $N_2O$  in einem Überdruckapparat aufgehalten hatten, bis Atmungsstillstand eingetreten war, fand Bock<sup>6)</sup>, als die Tiere aus dem Apparat herausgenommen wurden, das Herz kräftig schlagend.

**Die Atmungsorgane.** Hermann fand bei Versuchen an sich selbst, daß die Einatmung von reinem  $N_2O$  ebenso wie die von reinem  $H_2$  Dyspnöe und Erstickung bewirkte; nur fehlte wegen des gleichzeitigen Rausches das Gefühl der Dyspnöe. Goltstein<sup>7)</sup> fand, daß die Dyspnöe bei Atmung von reinem  $N_2O$  weit weniger ausgesprochen war, als bei Atmung eines indifferenten Gases. Er meint, daß diese Erscheinung mit der narkotischen Wirkung des  $N_2O$  zusammenhängt.

<sup>1)</sup> K. H. Meyer u. H. Gottlieb Bilroth, Zeitschr. f. physiol. Chemie **112**, 55 (1921).

<sup>2)</sup> L. Hermann, Archiv f. Anat., Physiol. u. wissenschaft. Med. 1864, S. 535.

<sup>3)</sup> R. Kobert, Zeitschr. f. d. ges. Naturwissensch. **57**, 843 (1878).

<sup>4)</sup> M. Goltstein, Archiv f. d. ges. Physiol. **17**, 355 (1878).

<sup>5)</sup> Paul Bert, Gaz. méd. de Paris 1878, S. 498.

<sup>6)</sup> Johannes Bock, Archiv f. experim. Pathol. u. Pharmakol. **75**, 43 (1913).

<sup>7)</sup> Goltstein, a. a. O. S. 352.

Bei Mischungen von  $N_2O$  (73%) und  $O_2$  (27%) wurde in Goltsteins Versuchen mit Hunden die Atmungsfrequenz langsamer, die Tiefe der einzelnen Atmungszüge aber größer. Paul Bert<sup>1)</sup> beobachtete bei Hunden, die in seinem Überdruckapparat narkotisiert wurden, auch in lange dauernden Versuchen stets eine ruhige, regelmäßige Atmung. Traube<sup>2)</sup> fand bei Einblasung einer Mischung von  $N_2O$  (82,5%) und  $O_2$  (17,5%) an einem morphinisierten Hunde, daß das  $N_2O$  weder eine erregende noch eine lähmende Wirkung auf das Atmungsnervensystem hat.

Aus diesen Untersuchungen geht hervor, daß das  $N_2O$  bei gewöhnlichem Druck kaum eine nachweisbare schädliche Wirkung auf die Atmung ausübt, wenn genügend Sauerstoff vorhanden ist. Dies stimmt ganz damit überein, daß das Atemzentrum erst bei weit höherem  $N_2O$ -Druck (2200 mm, siehe unten) gelähmt werden wird.

Die Muskeln und die motorischen Nervenendigungen scheinen nach Hermann kaum von  $N_2O$  angegriffen zu werden.

In betreff des Stoffwechsels liegen keine Untersuchungen vor; mehrmals ist aber nach einer  $N_2O$ -Narkose eine Glykosurie beobachtet worden. So fand Laffont<sup>3)</sup>, der sich bei einem Selbstversuch 2 sukzessiven  $N_2O$ -Narkosen unterwarf, 2 Stunden später 0,17% Zucker im Harn; 6 Stunden später enthielt der Harn 1,8% und am 3. Tag 0,4% Zucker. Auch bei Hunden beobachtete er nach 1 oder 2  $N_2O$ -Narkosen Glykosurie. Das Blut enthielt bis 0,3% Zucker, es lag also Hyperglykämie vor. Diese Erscheinungen sind natürlich mit der durch die Narkose hervorgerufenen Erstickung in Verbindung zu setzen.

**Das Auge.** Während der  $N_2O$ -Narkose ist die Pupille dilateriert, wenn gleichzeitig genügend Sauerstoff vorhanden ist. Dies beobachtete z. B. Paul Bert an Hunden, die im Überdruckapparat narkotisiert wurden.

**Der Wärmehaushalt.** Paul Bert<sup>1)</sup> beobachtete bei kleineren Tieren (Ratten, Mäusen), die einem hohen  $N_2O$ -Druck (3—4 Atmosphären) unterworfen wurden, einen bedeutenden Temperaturabfall; bei größeren Tieren, die bei einem Druck von 760 mm im Überdruckapparat  $N_2O$  atmeten, beobachtete er auch bei lange dauernden Narkosen nur einen geringen Temperaturabfall.

**Tödliche Gaben.** Da  $N_2O$  ein Gas ist, muß die kleinste tödende Gabe als der niedrigste  $N_2O$ -Druck gemessen werden, bei dem, wenn genügend Sauerstoff vorhanden ist, der Tod eintritt. Paul Bert<sup>4)</sup> gibt an, daß eine Ratte, eine Maus oder ein Sperling, die in einem Überdruckapparat angebracht werden, bei einem  $N_2O$ -Druck von  $2\frac{1}{2}$  Atmosphären (1900 mm) nicht im Laufe von 1 Stunde sterben werden, daß aber ihre Temperatur auf  $32^\circ$  fallen wird. Bei einem  $N_2O$ -Druck von 3 Atmosphären (2280 mm) starben die Tiere im Laufe von 10 Minuten und bei 4 Atmosphären (3040 mm) im Laufe von 3—4 Minuten. Bock<sup>5)</sup> hat ähnliche Versuche an Ratten über die tödliche Gabe von  $N_2O$  bei Vorhandensein von Sauerstoff angestellt. Bei Zimmertemperatur wirkte ein Druck von 2100—2200 mm nicht tödlich. Die Versuche dauerten 30—40 Minuten. Bei 2500—2700 mm  $N_2O$  starben die Ratten nach  $8\frac{1}{2}$ —22 Minuten, bei 3000—3200 mm  $N_2O$  nach  $7\frac{1}{2}$ —15 Minuten; bei einem Druck von 4080 mm starben 2 Ratten nach  $8\frac{1}{2}$  und 12 Minuten. Nach diesen Versuchen hört also

<sup>1)</sup> Paul Bert, Gaz. méd. de Paris 1878, S. 579.

<sup>2)</sup> Traube, Ges. Beiträge z. Pathol. u. Physiol. **1**, 463 (1871).

<sup>3)</sup> M. Laffont, Compt. rend. de l'Acad. des Sc. **102**, 176 (1886).

<sup>4)</sup> Paul Bert, Compt. rend. de la Soc. de Biol. 3. Sér. II, 1885, S. 520.

<sup>5)</sup> Johannes Bock, a. a. O. S. 47.

die Atmung bei hohen  $N_2O$ -Drücken bedeutend später auf als von Paul Bert angegeben wurde. Da die Resorption auch bei hohem Druck unzweifelhaft mit großer Geschwindigkeit erfolgt, scheint aus diesen Versuchen hervorzugehen, daß das Atemzentrum unter dem Einfluß großer Mengen  $N_2O$  nicht plötzlich gelähmt wird, daß aber die Lähmung erst eintritt, wenn das Zentrum erst einige Zeit der Einwirkung des Gases ausgesetzt war. Die Versuche zeigen, daß die Geschwindigkeit, mit der das Atemzentrum bei gleichem  $N_2O$ -Druck gelähmt wird, bei verschiedenen Tieren höchst verschieden ist.

Bei Paul Berts Versuchen wiesen die Tiere, die die Versuche überlebten, einen sehr bedeutenden Temperaturabfall auf. Bock hat eine Reihe Versuche angestellt, bei denen der Überdruckbehälter in Wasser von  $33^\circ$  gesenkt war, und wo die Temperatur der Tiere daher nicht fiel. Bei einem Druck von 2170 mm  $N_2O$  starb eine Ratte nach 36 Minuten, wohingegen eine andere Ratte bei einem Druck von 2238 mm  $N_2O$  63 Minuten lebte. Bei den Versuchen bei höheren Drücken trat der Tod ungefähr zu derselben Zeit ein wie bei den Versuchen bei Zimmertemperatur. Man kann also für Ratten den niedrigsten Stickstoffoxyduldruck, bei dem der Tod eintreten wird, zu 2200 mm ansetzen, und die Wirkungsbreite der Stickoxydulnarkose wird danach etwa 760—2200 mm betragen.

In betreff der Wirkung einer häufigen Wiederholung der Stickstoffoxydulinatmung fand Hermann, daß die rauschartigen Erscheinungen sich deutlich abschwächen, wohingegen Davy das Entgegengesetzte angibt.

Chronische Vergiftungen mit Stickstoffoxydul sind nicht bekannt.

**Zusatz bei der Korrektur.** Bart<sup>1)</sup> hat in einer vor kurzem erschienenen Arbeit die Wirkung des Stickoxyduls auf eine Reihe Mikroorganismen untersucht. Auf Seidenfaden eingetrocknete Bakterienkulturen wurden von trockenem Stickoxydul bei einem Druck von 45 Atmosphären selbst nach 14 tägiger Einwirkung nicht getötet, unter ähnlichen Umständen von feuchtem Stickoxydul ausgesetzt wurden aber alle untersuchten vegetativen Bakterienformen derart geschädigt, daß sie auf Agar nicht mehr wuchsen. Sporen und Konidien blieben keimfähig. An festen Nährsubstraten ebenso wie in flüssigen Nährsubstraten wachsende Mikroorganismen wurden von feuchtem Stickoxydul bei einem Druck von 30—45 Atmosphären nach längerer oder kürzerer Zeit getötet, eine Abtötung der Dauerformen fand indessen nicht statt. Bart hat auf Grundlage dieser Untersuchungen eine Konservierungsmethode für Milch und Fleisch mittels Stickoxyduls ausgearbeitet.

Neulich hat Wieland<sup>2)</sup>, auf ein größeres experimentelles Material gestützt, behauptet, daß bei Atmosphärendruck ein Gemisch von Sauerstoff und Stickoxydul deshalb unwirksam ist, daß bei Gegenwart des Sauerstoffs die betäubende Wirkung des Stickoxyduls nicht auftritt. Er stützt seine Auffassung darauf, daß nach seinen Versuchen die anoxybiotischen Prozesse von Stickoxydul ebensowenig wie von einem undifferenten Gas beeinflußt werden, und weist besonders auf die Analogie zwischen der Wirkung des Stickoxyduls und der des Azetylens hin, ein Gas, das ebenso wie Stickoxydul in Wasser sehr leicht löslich ist. Die betäubende Wirkung des Stickoxyduls sollte hiernach auf einer Störung der Sauerstoffaufnahme der Nervenzellen beruhen.

<sup>1)</sup> H. Bart, Archiv f. Hygiene **91**, 1 (1922).

<sup>2)</sup> H. Wieland, Archiv f. experim. Pathol. u. Pharmakol. **92**, 96 (1922).



# Inhalationsanaesthetica.

Von

**M. Kochmann - Halle.**

Mit 11 Textabbildungen.

## Einleitung.

Den Inhalationsanaesthetica ist die Eigenschaft gemeinsam, daß sie infolge ihres niedrigen Siedepunktes schon bei Zimmertemperatur entweder Gase sind oder sehr leicht in den dampfförmigen Zustand übergehen und eingeatmet von dem respiratorischen Epithel der Lunge aufgenommen und wieder ausgeschieden werden, vorausgesetzt, daß sie im Organismus keine Zersetzung erfahren.

Siedepunkte der gebräuchlichsten Inhalationsanaesthetica: Stickstoffoxydul  $-100^{\circ}$ , Chloräthyl  $+12,5^{\circ}$ , Äther  $34,9^{\circ}$ , Bromäthyl  $38-40^{\circ}$ , Chloroform  $61,2^{\circ}$ .

Bezüglich ihrer narkotischen Wirkungen unterscheiden sie sich natürlich nicht in grundsätzlicher Weise von anderen Narkotica der gleichen Reihe. Der einzige Unterschied ist die Art, wie sie gewöhnlich einverleibt und dosiert werden. Die Dosierung ist allerdings grundlegend anders als bei der Einverleibung per os, per rectum oder bei intravenöser und intramuskulärer Darreichung irgendeiner Substanz. Es kommt hier, wie schon Snow<sup>1)</sup> und Clover<sup>2)</sup> angedeutet haben, P. Bert<sup>3)</sup> aber zuerst scharf ausgesprochen hat, nicht auf die absolute Menge des eingeatmeten Anaestheticums an, sondern auf die jeweilige Konzentration, d. h. das Volumen im Verhältnis zu einer bestimmten Menge der Einatmungsluft.

Die Warmblüter verhalten sich unter diesen Umständen wie Fische, Kaulquappen oder andere im Wasser lebende Tiere, die in eine Giftlösung von bestimmter Konzentration gesetzt werden. Bei einem gewissen Prozentgehalt der Giftlösung nimmt der Organismus, sofern ihm genügend Zeit gelassen wird, eine ganz bestimmte Menge von Gift auf, er sättigt sich bis zu einem bestimmten Grade mit dem Gift ab, der mithin von der Konzentration der Giftlösung einerseits und der Affinität des Organismus andererseits abhängig ist. Wird die Konzentration stufenweise erhöht, so steigt auch die Absättigung, d. h. die Giftaufnahme stufenweise an. In einem Koordinatensystem wird die Absättigung durch ein treppeweises Ansteigen der Kurve dargestellt werden können. Ob bei steigender Konzentration der Giftlösung die Anreicherung des Organismus

<sup>1)</sup> J. Snow, On Chloroform and other anaesthetics, there action and administration. London 1858.

<sup>2)</sup> J. T. Clover, Brit. med. Journ. 1853, 4.

<sup>3)</sup> P. Bert, Compt. rend. de la Soc. de Biol. **35**, 241, 409, 522, 665 (1883).

parallel erhöht wird, ist verschieden beantwortet worden (vgl. Warburg<sup>1,2)</sup>, Usui<sup>3)</sup>, Winterstein<sup>4)</sup> u. a.), und noch nicht entschieden.

Diese Abhängigkeit von der Konzentration gilt auch für die Aufnahme der Inhalationsanaesthetica beim Warmblüter. Der Tierkörper sättigt sich für einen gegebenen Partiardruck des Inhalationsanaesthetiums mit dem Gifte bis zu einem bestimmten Grade ab. Eine weitere Anreicherung kann nur erfolgen, wenn der Partiardruck in der Einatmungsluft erhöht wird; und andererseits kann der Gehalt des Organismus an Narkoticum nur zurückgehen, wenn



Abb. 1. Auf der Abszisse die Zeit der Einwirkung (Einatmung), auf der Ordinate die eingeatmeten Konzentrationen des Narkoticums. Die Kurve gibt die Menge des im Blut bzw. Nervensystem vorhandenen Narkoticums der Konzentration der Einatmungsluft entsprechend wieder.

die Konzentration des Narkoticumdampfes in der Einatmungsluft vermindert wird. Als Maßstab dafür, wie weit die Absättigung erfolgt ist, wird die Feststellung dienen können, ob die Konzentration der Einatmungsluft gleich der der Ausatmungsluft ist.

Wie gleich hier erwähnt werden soll, nimmt die Absättigung für einen bestimmten Partiardruck verhältnismäßig lange Zeit in Anspruch. Sie ist abhängig von der Schnelligkeit und Tiefe der Atmung, der Geschwindigkeit

des Blutumlaufs, den physikalischen Eigenschaften des Anaesthetiums und seiner Affinität zu den Geweben des Organismus. Die Schüler Gepperts (Schwinning<sup>5)</sup>, Hölscher<sup>6)</sup>, Günter<sup>7)</sup>, Dunker<sup>8)</sup>) haben derartige Unter-

Tabelle.

Vol.-%		Absättigung in %	Dauer der Einatmung in Min.
der Einatmungsluft	der Ausatmungsluft		
Chloroform	0,83	82	60
	0,90	89	60
	0,92	87	35
	0,97	100	35
	0,6	86	30—45
	0,6	98	165
	0,92	82	30—45
	0,92	97	156
	1,41	81	10
	1,14	91	49
Äther	1,28	94	60
	1,32	80	5
	2,0	66	5
	2,4	99	40
	3,5	99	40
	3,4	99	40

<sup>1)</sup> O. Warburg u. R. Wiesel, *Archiv f. d. ges. Physiol.* **144**, 465 (1912).

<sup>2)</sup> O. Warburg, *Ergebnisse d. Physiol.* **14**, 253 (1914).

<sup>3)</sup> R. Usui, *Zeitschr. f. physiol. Chemie* **81**, 175 (1912).

<sup>4)</sup> H. Winterstein, *Die Narkose*. Berlin 1919.

<sup>5)</sup> G. Schwinning, *Diss. Gießen* 1904.

<sup>6)</sup> Fr. Hölscher, *Diss. Gießen* 1906.

<sup>7)</sup> E. Günter, *Diss. Gießen* 1906.

<sup>8)</sup> G. Dunker, *Diss. Gießen* 1907.

suchungen mit Chloroform und Äther angestellt und den Zeitpunkt und Grad der Absättigung analytisch ermittelt.

Es ergibt sich also aus diesen Versuchen, daß in verhältnismäßig kurzer Zeit (beim Äther schneller als beim Chloroform) die Absättigung einen hohen Grad erreicht, aber ziemlich vollkommen beim Chloroform im allgemeinen erst nach  $2\frac{1}{2}$  Std., beim Äther in  $\frac{3}{4}$  Std. erreicht ist.

Tissot<sup>1)</sup> fand in seinen Versuchen mit Chloroform am Hunde noch längere Zeiten als die Schüler Gepperts. Die Absättigung stellte er dadurch fest, daß er bei Einatmung eines Chloroformluftgemisches von 4 g auf 100 l = 0,8 Vol.-% den Gehalt des Blutes der Versuchstiere zu bestimmten Zeiten mit dem verglich, der durch Durchleiten desselben Chloroformluftgemisches oder Schütteln in vitro nach dem Henryschen Gesetz überhaupt erreicht werden kann und auf 100 ccm Blut 48 mg Chloroform beträgt. Beim Tier war der Chloroformgehalt

nach 102 Minuten	27,0 mg	= 27%	der Absättigung
„ 110 „	30,5 „	= 63%	„ „
„ 315 „	36,7 „	= 76%	„ „
„ 416 „	42,4 „	= 89%	„ „
„ 480 „	46,2 „	= 96%	„ „

Mit ähnlichen Versuchen haben sich Buckmaster und Gardner<sup>2)</sup> und Harcourt<sup>3)</sup> beschäftigt.

Danach erscheint es fraglich, ob es bei der chirurgischen Narkose einen Zweck hat, mit Hilfe von Narkotisierungsapparaten bestimmte Anaestheticumluftgemische dem Kranken zuzuführen. Da die Operationsreife in kurzer Zeit, 10—15 Minuten, erreicht werden muß, so werden anfangs immer Konzentrationen verabreicht werden müssen, die bei längerer Zufuhr toxisch oder letal wirken würden (Kochmann<sup>4)</sup>). Man wird also praktisch von einer genauen Dosierung absehen müssen, vom theoretischen Standpunkt aber ist sie von außerordentlichem Interesse. Eine solche Dosierung ist nur möglich mit Hilfe von mehr oder minder komplizierten Apparaten, deren Prinzip immer das sein muß, zu einer abgemessenen oder abmeßbaren Luftmenge eine bestimmte, gemessene Menge des Narkoticumdampfes hinzuzufügen. Derartige Vorrichtungen sind von Bert<sup>5)</sup>, Geppert<sup>6)</sup>, Kionka<sup>7)</sup>, Dreser<sup>8)</sup>, Madelung<sup>9)</sup>, Kochmann<sup>10)</sup>, Roth<sup>11)</sup> u. a. angegeben worden.

Im einzelnen wird der Mechanismus der Aufnahme bei der Einverleibung der Inhalationsanaesthetica sich folgendermaßen gestalten: Das Narkoticum tritt durch das respiratorische Epithel der Lungen in das Blut der Capillaren über, wo es, wie Pohl<sup>12)</sup> und Nicloux<sup>13)</sup> für das Chloroform bewiesen haben, besonders an die roten Blutkörperchen gebunden oder, wie Nicloux für den

<sup>1)</sup> J. Tissot, Compt. rend. de la Soc. de Biol. **60**, 195, 198, 200, 203 (1906).

<sup>2)</sup> G. A. Buckmaster u. J. A. Gardner, Proc. Roy. Soc. London **79** B, 555 (1907).

<sup>3)</sup> A. V. Harcourt, Brit. med. Journ. 1905 II, 187.

<sup>4)</sup> M. Kochmann, Deutsche med. Wochenschr. 1913, Nr. 40.

<sup>5)</sup> P. Bert, l. c. S. I.

<sup>6)</sup> J. Geppert, Deutsche med. Wochenschr. 1889, 433.

<sup>7)</sup> H. Kionka, Archiv f. klin. Chir. **58**, 717 (1899).

<sup>8)</sup> H. Dreser bei W. Hennicke, Inaug.-Diss. Bonn 1895.

<sup>9)</sup> W. Madelung, Archiv f. experim. Pathol. u. Pharmakol. **62**, 409 (1910).

<sup>10)</sup> M. Kochmann, Arch. int. d. Pharmacod. et d. Thérap. **22**, 487 (1912).

<sup>11)</sup> Roth, Dräger Werke, Lübeck.

<sup>12)</sup> J. Pohl, Archiv f. experim. Pathol. u. Pharmakol. **28**, 239 (1891).

<sup>13)</sup> M. Nicloux, Les anesthésiques généraux. Paris 1908.



Äther angibt, in fast gleicher Menge im Plasma gelöst zum linken Vorhof transportiert wird und von da in die linke Kammer und die Aorta gelangt. Die Kranzarterien und der Herzmuskel werden also von allen Organen zuerst das Narkoticum empfangen. Dieser Umstand ist außerordentlich wichtig, denn er erklärt es, weshalb bei Zufuhr von herzlähmenden Narkoticamengen (Chloroform insbesondere) eine Schädigung des Herzens, ja sogar Stillstand hervorgerufen werden kann, ohne daß das Gehirn schon im Sinne einer Narkose beeinflusst ist.

Mit dem Aortenblut erhalten nun alle anderen Organe das Narkoticum und nehmen es aus dem Blut je nach ihrer Affinität in bestimmten Mengen heraus. Die Absättigung eines Organes für eine bestimmte Konzentration des Blutes an Narkoticum wird dann erreicht sein, wenn das venöse Blut ebensoviel

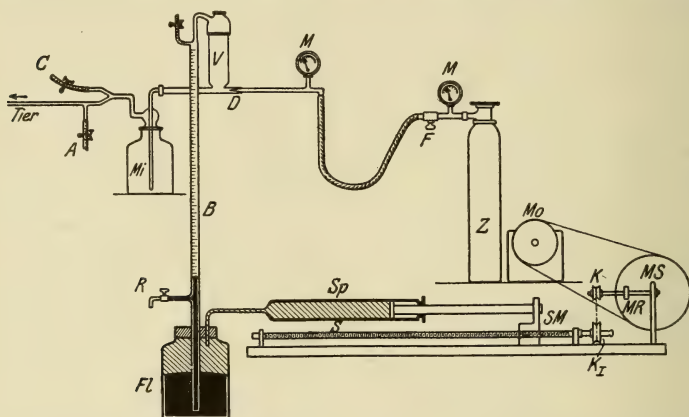


Abb. 2. Apparat zur Narkose mit dosierten Gemischen in der Anordnung von Kochmann. Motor (*Mo*) bewegt gleichmäßig einen Friktionsantrieb (*MS + MR*), der ein Schraubengewinde (*S*) dreht und dadurch die Schraubenmutter *SM* mit dem Spritzenstempel der Spritze *Sp* vorwärts treibt. Dadurch wird die Flüssigkeit der Spritze in die Flasche *FL* gedrängt, wodurch das Quecksilber in Bürette *B* steigt. Dieses drängt das in *B* enthaltene Chloroform nach *V*, wo es durch den Strom der aus *Z* kommenden Luft verdampft wird. Das Chloroform wird dem Tier zugeführt. Abzweigung *A* diente zur Entnahme des Narkoticumgemisches für die Analyse.

Narkoticum enthält wie das arterielle. Es besteht also ein Konzentrationsgefälle von der Einatemungsluft bis zum Organ. Wird die Konzentration der Einatemungsluft vermindert, oder wird das Narkoticum überhaupt fortgelassen, so enthält dann das venöse Blut größere Mengen als das arterielle und demzufolge die Expirationsluft mehr als die Einatemungsluft. Dies geht aus den Versuchen von Nicloux und Tissot<sup>1)</sup> deutlich hervor, die im Beginn der Narkose einen größeren Gehalt des arteriellen Blutes an Chloroform fanden als im venösen Blut und, umgekehrt im Erholungsstadium im venösen Blute die größeren Mengen feststellten.

Wird die Zufuhr des Narkoticums unterbrochen, so beginnt die Ausscheidung. Es verlassen die größten Mengen des Narkoticums den Organismus

<sup>1)</sup> J. Tissot, l. c. S. 2.

sehr schnell, die vollkommene Ausscheidung aber zieht sich unter Umständen außerordentlich lange hin. Sie ist beispielsweise für das Chloroform beim Hunde erst nach 7 Stunden nahezu, für den Äther erst nach 4 Stunden beendet. Chloräthyl allerdings wird schnell ausgeschieden, da nach 10 Minuten kaum noch Spuren in der Ausatemungsluft vorhanden sind, und Stickstoffoxydul läßt sich schon nach 5 Minuten im venösen Blut nicht mehr nachweisen (Nicoloux).

### Chloroform-Chloroformium.

Trichlormethan,  $\text{CHCl}_3$ , Molekulargewicht 119,39. Klare, farblose, flüchtige Flüssigkeit von eigentümlichem Geruch und süßlichem Geschmack. Es ist in Wasser sehr wenig löslich. 1000 ccm Wasser lösen bei 22° C 4,2 ccm Chloroform, also 100 ccm 0,62 g Chloroform. Mit Alkohol, Äther, Benzol, fetten und ätherischen Ölen ist Chloroform mischbar, nicht löslich ist es in Glycerin. Seine Löslichkeit in tierischen Flüssigkeiten ist wegen deren Fett- oder Lipoidgehalts, sowie ihres Eiweißreichtums größer als in Wasser. Nach Moore und Roaf<sup>1)</sup> beträgt die Löslichkeit des Chloroforms im Wasser bei 13° C 0,95%, im Serum jedoch 4%. Es scheint sich aber hierbei nicht um eine einfache Lösung zu handeln, sondern um eine Bindung, da die Kurve, die das Verhältnis der Drucke zu den Konzentrationen angibt, zwar für Wasser- und Salzlösungen eine gerade Linie ist, für Serum- und Hämoglobininlösungen dagegen eine gebogene Linie darstellt. Die gleiche Ansicht vertritt auch Waller<sup>2)</sup>, der eine chemische Bindung des Chloroforms im Blute annimmt, da das absorbierte Chloroform durch Sieden im Vakuum angeblich nicht völlig entfernt werden kann.

Das spez. Gewicht beträgt bei 0° C 1,5263, bei 10° C 1,5088, bei 15° C 1,5020, bei 20° C 1,4936, bei 25° C 1,4807. Der Schmelzpunkt liegt bei -70° C, der Siedepunkt bei 61,2<sup>3)</sup>. Bei -70° C erstarrt es zu tri- oder hexagonalen Krystallnadeln<sup>4)</sup>. Der Chloroformdampf verbrennt mit grünlicher Flamme. Über die Tension der Chloroformdämpfe in der Luft gibt folgende Tabelle Aufschluß.

Temp.	Spannung des Chloroformdampfes in mm Hg	Gesättigte Luft enthält bei 750 mm Hg Vol.-% Chloroform	100 Liter enthalten g Chloroform
10°	102	13,6	69,1
12°	113	15,0	75,7
14°	124	16,5	82,7
15°	129	17,5	86,1
16°	135	18,0	89,6
17°	144	18,8	93,2
18°	147	19,6	96,9
19°	153,5	20,5	100,6
20°	160,5	21,4	105,1
22°	175	23,3	113,6
24°	191	25,4	123,1
26°	207,5	27,6	132,8
28°	225,5	30,1	144,6
30°	246	32,8	157,4

Reines Chloroform zersetzt sich beim Stehen ziemlich leicht. Schoorl und van den Berg<sup>5)</sup> zeigten, daß Licht allein das Chloroform nicht zersetzt

<sup>1)</sup> B. Moore u. H. E. Roaf, Proc. Royal Soc. London **73**, 382 (1904); **77** B, 86 (1906).

<sup>2)</sup> A. D. Waller, Proc. Royal Soc. London **74**, 55 (1905).

<sup>3)</sup> M. M. Richter, Lexikon der Kohlenstoffverbindungen. Hamburg u. Leipzig 1900.  
— Hagers Handbuch der pharmazeutischen Praxis. Berlin 1900.

<sup>4)</sup> W. Wahl, Proc. Royal Soc. London **87** A, 371 (1912).

<sup>5)</sup> N. Schoorl u. L. M. vanden Berg, Pharmaz. Weekblad **42**, 877 (1905); **43**, 8 (1906).

und Luft allein bei Abschluß des Lichtes erst nach 4 Stunden Chlor abspaltet. Beim Überschuß von Sauerstoff geht die Zersetzung des Chloroforms im Sonnenlicht nach der Gleichung  $2\text{CHCl}_3 + 5\text{O} = 2\text{CO}_2 + 6\text{H}_2\text{O} + 6\text{Cl}$  vor sich. Bei

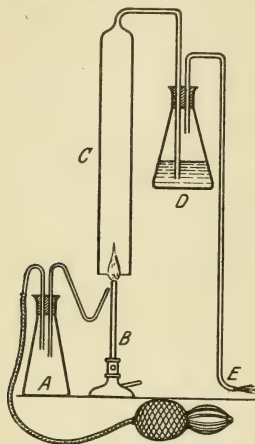


Abb. 3. Mittels eines Handgebläses 3 werden aus einem Erlemeyerkolben A Chloroformdämpfe in eine Gasflamme B geblasen, die sich in einem Zylinder C befindet, durch den mittels Wasserstrahlpumpe E Luft durchgesaugt wird. Die Zersetzungsprodukte des Chloroforms gelangen in ein Kölbchen D, in welchem verdünnte Silbernitratlösung oder durch Methylorange gelbgefärbtes Wasser enthalten ist. Bald nach Einblasen des Chloroforms in die Flamme beginnt sich in dem Kölbchen Chlorsilber abzuscheiden oder Methylorange rot zu färben. Außerdem sind weiße Nebel über der Flüssigkeit sichtbar.

Gegenwart von wenig Sauerstoff aber, also unter den gewöhnlichen Bedingungen der Praxis, erfolgt die Spaltung unter Bildung von Salzsäure und Phosgen nach der Gleichung  $\text{CHCl}_3 + \text{O} = \text{COCl}_2 + \text{HCl}$ . Diese Zersetzung geht besonders rasch vor sich, wenn Chloroformdämpfe mit Luft gemischt an eine freie Flamme kommen. Die Zersetzungsprodukte wirken stark reizend und giftig und haben schon wiederholt zu schweren Vergiftungen Anlaß gegeben<sup>1)</sup>. Die Bildung von Phosgen tritt in Operationssälen besonders dann leicht ein, wenn die offen brennenden Flammen sich nicht sehr hoch über dem Ausgangspunkte der Chloroformdämpfe befinden (Schumburg<sup>2)</sup>. Kunkel<sup>3)</sup> konnte Phosgen bei Zersetzung des Chloroforms durch künstliche Lichtquellen nicht nachweisen. Er zeigte aber, daß die entstehenden Salzsäuremengen schädlich wirken können; da bereits 0,1<sup>10</sup>/<sub>100</sub> Salzsäuredampf Atemstörungen bedingen, so sind 12–13 g Chloroform = 8 g Salzsäure hinreichend, um die Luft eines mittelgroßen Zimmers für die darin befindlichen Personen toxisch werden zu lassen. Gerlinger<sup>4)</sup> beschreibt einen Apparat, der von Binz angegeben worden ist und zur Veranschaulichung der Chloroformzerersetzung im Gaslicht dient.

Sehr zweckmäßig erscheint der Vorschlag von Breteau und Woog<sup>5)</sup> zur Erkennung einer beginnenden Zersetzung des aufbewahrten Chloroforms zu sein, die ein mit einer Lösung von Kongorot in absolutem Alkohol gefärbtes Stückchen Holundermark dauernd in Chloroform liegen lassen. Der Farbenumschlag in Blau zeigt die kleinsten Spuren einer beginnenden Spaltung an.

Die Haltbarkeit des Chloroforms wird erhöht durch Zusatz einer kleinen Menge von Alkohol<sup>6)</sup>. Daher enthält das gebräuchliche Chloroform 0,6–1% absoluten Alkohols.

Technisch wird das Chloroform dargestellt durch Einwirkung von Chlorkalk auf Weingeist oder Aceton. Ein besonders reines Chloroform wird erhalten bei seiner Gewinnung aus Chloralhydrat unter Einwirkung von Alkali (Chloroformium e chloralo hydrato) oder aus Salicylidchloroform. Ferner hat Pictet

<sup>1)</sup> L. Zweifel, Berliner klin. Wochenschr. 1889, 317.

<sup>2)</sup> P. Schumburg, Hygienische Rundschau 8, 921 (1898).

<sup>3)</sup> A. J. Kunkel, Münch. med. Wochenschr. 1890, 175.

<sup>4)</sup> P. Gerlinger, Archiv. f. experim. Pathol. u. Pharmacol. 47, 438 (1902).

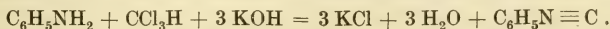
<sup>5)</sup> P. Breteau u. P. Woog, Compt. rend. de l'Acad. des Sc. 143, 1193 (1906).

<sup>6)</sup> Vgl. O. Anselmino u. E. Gilg, Kommentar z. Deutschen Arzneibuch, 5. Ausg. 1910. Berlin 1911. — Adrian, Les nouveaux remèdes 19, 267 (1903).



ein Verfahren angegeben, um Chloroform durch Abkühlen auf  $-100^{\circ}\text{C}$  auszukristallisieren und dadurch zu reinigen. Die Anforderungen, die das deutsche Arzneibuch an die Reinheit des Chloroforms stellt, sind folgende: „Klare, farblose, flüchtige Flüssigkeit. Chloroform riecht eigenartig, schmeckt süßlich, ist in Wasser sehr wenig löslich und in jedem Verhältnis löslich in Weingeist, Äther, fetten und ätherischen Ölen. Spez. Gewicht 1,485—1,489. Siedepunkt  $60^{\circ}$  bis  $62^{\circ}$ . Schüttelt man 20 ccm Chloroform mit 10 ccm Wasser und hebt sofort 5 ccm Wasser ab, so darf dieses Lackmuspapier nicht röten und, wenn es vorsichtig über eine mit gleich viel Wasser verdünnte Silbernitratlösung geschichtet wird, keine Trübung hervorrufen (Salzsäure). Beim Schütteln von Chloroform mit Jodzinkstärkelösung darf weder die Jodzinkstärkelösung gebläut, noch das Chloroform gefärbt werden (Chlor). Chloroform darf nicht erstickend riechen (Phosgen). Mit Chloroform getränktes bestes Filtrierpapier darf nach dem Verdunsten des Chloroforms nicht riechen. Schüttelt man 20 ccm Chloroform mit 10 ccm Schwefelsäure in einem 3 cm weiten, mit Schwefelsäure gespülten Glasstöpselglase häufig, so darf sich die Schwefelsäure innerhalb 1 Stunde nicht färbem (organische Verunreinigungen). 5 ccm Chloroform dürfen beim Verdunsten auf dem Wasserbade keinen Rückstand hinterlassen. Narkosechloroform (Chloroformium pro narcosi) muß den an Chloroform gestellten Anforderungen genügen, jedoch darf sich beim Schütteln mit Narkosechloroform die Schwefelsäure innerhalb 48 Stunden nicht färbem. Schüttelt man 20 ccm Narkosechloroform, 15 ccm Schwefelsäure mit 4 Tropfen Formaldehydlösung in einem 3 cm weiten, mit Schwefelsäure gespülten Glasstöpselglase häufig, so darf sich die Schwefelsäure innerhalb einer halben Stunde nicht färbem (organische Verunreinigungen). Narkosechloroform ist sofort nach der Prüfung in braune, fast ganz gefüllte und gut verschlossene Flaschen von höchstens 60 ccm Inhalt abzufüllen und darin aufzubewahren. Chloroform und Narkosechloroform sind vor Licht geschützt aufzubewahren! Vorsichtig aufzubewahren! Größte Einzelgabe 0,5 g. Größte Tagesgabe 1,5 g.“

Für den qualitativen Nachweis des Chloroforms sind folgende Reaktionen von Wichtigkeit: Alkoholische Kali- oder Natronlauge zersetzen schon bei gewöhnlicher Temperatur das Chloroform unter Bildung von Alkalichloriden und ameisensaurem Alkali.  $\text{CHCl}_3 + 4 \text{KOH} = 3 \text{KCl} + \text{HCO}_2\text{K} + 2 \text{H}_2\text{O}$ . Die Bildung von ameisensaurem Kali ist übrigens der Grund, daß Chloroform bei alkalischer Reaktion reduzierend wirkt, z. B. aus Fehlingscher Lösung Kupferoxydul ausscheidet. Eine weitere Reaktion ist die Isonitril- oder Carbylaminreaktion, die darin besteht, daß Chloroform mit alkoholischer Kalilauge und irgendeinem primären Amin die außerordentlich widerlich riechenden Isonitrile gibt. So entsteht bei der Erhitzung von Anilin mit alkoholischer Kalilauge und etwas Chloroform Phenylcarbylamin oder Isocyanphenyl:



Wichtig sind noch einige Farbenreaktionen, die Chloroform mit Phenol bei Gegenwart von Ätzalkalien gibt. a) Beim Erwärmen von Chloroform mit Resorcin und 33 proz. Kalilauge entsteht gelbrote Färbung mit grüner Fluorescenz. b) Beim Erwärmen von Chloroform mit Naphthol und konzentrierter Kalilauge entsteht eine blaue Färbung, die an der Luft in Grün und dann in Braun übergeht<sup>1)</sup>.

Für den quantitativen Nachweis wird die Zersetzung des Chloroforms

<sup>1)</sup> O. Anselmino u. E. Gilg, Kommentar z. Deutschen Arzneibuch, 5. Ausg. 1910. Berlin 1911.

durch alkoholische Kalilauge nach den Angaben von Geppert und seinen Schülern<sup>1)</sup> und Nielloux<sup>2)</sup> am häufigsten angewandt. Das Verfahren läßt sich sowohl für Chloroformdämpfe, die mit Luft gemischt sind, wie für Chloroform anwenden, das in den Organen (Blut, Leber usw.) physikalisch gebunden ist. Bei der Bestimmung von  $\text{CHCl}_3$ -Luftgemischen leitet man diese mit einer Geschwindigkeit von 2 Liter in der Stunde durch mit 95% Alkohol beschickte Waschflaschen; und zum quantitativen Nachweis in Blut oder Organen destilliert man das Chloroform mit der 5fachen Menge Alkohol bei saurer Reaktion (Weinsäure) und zerlegt es im Destillat mit alkoholischer Kalilauge. Das entstandene Alkalichlorid wird nach Mohr oder Volhard titrimetrisch bestimmt. Die Fehler betragen nach Nielloux 1—2%, nach Harcourt<sup>3)</sup> sind sie allerdings etwas größer, etwa 4%.

Zur quantitativen Bestimmung von Chloroform in Luftgemischen sind gasvolumetrische Methoden wegen ihrer Einfachheit und schnellen Ausführbarkeit gut anwendbar. Kochmann und Strecker<sup>4)</sup> haben mit Hilfe der Bunte-Bürette ein Verfahren ausgearbeitet, bei dem das Chloroformdampfgemisch durch Alkohol bei Quecksilberabschluß absorbiert wird und die entstandenen Alkoholdämpfe dann durch Wasser beseitigt werden. Aus der Volumenverminderung läßt sich die Menge und das Gewicht des vorhandenen Chloroforms berechnen. Eine andere Methode ist von Waller<sup>5)</sup> angegeben worden.

**Wirkung auf Eiweiß.** In Eiweißlösungen verursacht Chloroform sowohl bei Zusatz in flüssigem Zustande wie in Dampfform Fällungen, die jedoch keineswegs immer quantitativ vollkommen sind. Schon Ranke<sup>6)</sup> stellte 1867 fest, daß Chloroformdämpfe in sonst immer haltbaren, klarfiltrierten Lösungen von Myosin in ungefähr  $\frac{3}{4}$  Stunde eine Trübung hervorrufen. Auch in dem klaren Filtrat einer Emulsion von Nervensubstanz wurden durch Chloroformdämpfe Trübungen erzeugt, die allerdings etwas später auftraten als in den Myosinlösungen. Preyer<sup>7)</sup> gelang es durch Schütteln mit Chloroform Hämoglobin aus seinen wässerigen Lösungen als flockiges Gerinnsel auszuscheiden.

Die Kenntnisse über diese fällende Wirkung des Chloroforms auf Eiweißstoffe wurde später noch wesentlich erweitert. So fand Krüger<sup>8)</sup> mit seinen Schülern Graupner<sup>9)</sup> und Meinzhausen<sup>10)</sup>, daß sich in den wässerigen Auszügen der Schleimhaut des Magens, Darmes und der Blase Eiweißkörper vorfinden, die durch Chloroform gefällt werden. Es sind die Globuline. Salkowski<sup>11)</sup> bemerkte, daß sich Blut nicht mit Chloroform konservieren lasse, da es zu einem dicken Brei erstarrte. Bei 40° geht diese Veränderung schon in 24—48 Stunden vor sich. Das geronnene Eiweiß verhält sich ganz so wie durch Hitze koaguliertes. Im genuine Blutserum entsteht nur eine Trübung, und ebenso wird in Lösungen von Eialbumin nur eine Trübung und keine kompakte Gerinnung hervorgerufen. Durch Schütteln mit Chloroform wurden nach Formanek<sup>12)</sup>

<sup>1)</sup> M. Trapp, Inaug.-Diss. Gießen 1903. — H. O'Gilvie, Inaug.-Diss. Gießen 1911. — O. Loth, Inaug.-Diss. Gießen 1911. — A. Möller, Inaug.-Diss. Gießen 1907.

<sup>2)</sup> M. Nielloux, Compt. rend. de l'Acad. des Sc. **142**, 163—165 (1906).

<sup>3)</sup> A. V. Harcourt, Proc. Chem. Soc. **15**, 188 (1899).

<sup>4)</sup> M. Kochmann u. W. Strecker, Biochem. Zeitschr. **43**, 412 (1912).

<sup>5)</sup> A. D. Waller, Journ. of Physiol. **37**, 1 (1908).

<sup>6)</sup> H. Ranke, Zentralbl. f. d. med. Wissensch., Nr. 14, 209 (1867).

<sup>7)</sup> W. Preyer, Archiv f. d. ges. Physiol. **1**, 445 (1868).

<sup>8)</sup> F. Krüger, Zeitschr. f. Biol. **41**, 341 (1901).

<sup>9)</sup> Graupner, Inaug.-Diss. Dorpat 1890.

<sup>10)</sup> Meinzhausen, Inaug.-Diss. Dorpat 1891.

<sup>11)</sup> E. Salkowski, Zeitschr. f. physiol. Chemie **31**, 329 (1901).

<sup>12)</sup> E. Formanek, Zeitschr. f. physiol. Chemie **29**, 416 (1900).

reine Hämoglobinlösungen, besonders gut bei 50—55° in saurer oder neutraler, nicht aber alkalischer Lösung quantitativ vollkommen ausgefällt. Krüger<sup>1)</sup> und Salkowski (l. c.) kamen bei ihren Versuchen zu dem gleichen Ergebnis und hoben hervor, daß der Blutfarbstoff eine Veränderung erleide, daß Chloroform also kein indifferentes Fällungsmittel sei. Formanek, der mit reinen Oxyhämoglobinlösungen experimentierte, konnte allerdings in dem durch Chloroform hervorgerufenen roten Niederschlag wesentliche Veränderungen nicht feststellen. Jedenfalls konnte eine Umwandlung in Hämatin, wie Arnold<sup>2)</sup> annahm, nicht nachgewiesen werden, denn der Niederschlag enthielt 16% Stickstoff, während Hämatin nur 9,46% Stickstoff aufweist. Es wurde damit eine Ansicht Schmiedebergs<sup>3)</sup> bestätigt, daß der rote Blutfarbstoff durch Chloroform *in vitro* in Form einer scharlachroten Masse gefällt wird, infolge einer eigenartigen Bindung des Blutfarbstoffes mit dem Chloroform, das durch einen Luftstrom jedoch wieder entfernt werden kann, so daß der Blutfarbstoff von neuem in Lösung geht. Noch leichter als Oxyhämoglobin, schon bei Zimmertemperatur, wird Methämoglobin aus seinen Lösungen ausgefällt (Arnold, l. c.).

Sehr eingehende Studien haben Roaf und Moore<sup>4)</sup> angestellt. Sie fanden, daß Chloroform im Serum bei 0° eine schwache Opaleszenz hervorruft, bei 15° eine schwache, bei 40° eine rasche, ziemlich starke, aber unvollständige Fällung bedingt. In Hämoglobinlösungen bewirkt ein Zusatz von 1,5—2% Chloroform eine Farbenveränderung und bei Zimmertemperatur eine beginnende, bei 40° eine vollständige Fällung, die bei Zusatz von 5% Chloroform auch schon bei 0° zu erreichen ist. In Übereinstimmung mit Salkowski zeigten schließlich Löw und Aso<sup>5)</sup>, daß auch Organeisweiß aus Muskel, Leber und Pankreas durch Chloroform gefällt wird, wenn diese Fällung auch nicht quantitativ ist.

Daß auch in der Milch Fällungen entstehen, wurde durch Salkowski<sup>6)</sup> und Pozerski<sup>7)</sup> erwiesen. Salkowski fand, daß sich aus der Milch allmählich bei jahrelangem Stehen Casein vollkommen abscheidet, während Lactalbumin in Lösung bleibt, und Pozerski machte die Beobachtung, daß eine Gerinnung der Milch sich sehr langsam, erst nach einem Monat vollzieht, daß aber die Gerinnung ausbleibt, wenn die Formelemente der Milch, besonders die Leucocyten durch Zentrifugieren entfernt werden oder, wie beim Beginn des Melkens, zahlenmäßig vermindert sind.

Im Gegensatz zu diesen bald mehr oder weniger quantitativen Fällungsvorgängen soll nach van der Marck<sup>8)</sup> gut gewachsenes Fibrin durch Chloroform bis zu 70% gelöst werden. Diese Lösung ist angeblich nicht durch Fermente und Bakterien verursacht. Die Lösungsprodukte lassen sich weder durch Ammonium- noch Magnesiumsulfat fällen. Diese Ansicht widerspricht jedoch dem Untersuchungsergebnis Salkowskis<sup>9)</sup>, der zeigte, daß zwar nach Wochen oder Monaten eine Lösung des Fibrins eintreten kann, daß jedoch die Lösung durch einen fermentativen Vorgang als Folge einer Wirkung der ubi-

<sup>1)</sup> F. Krüger, Beiträge z. chem. Physiol. u. Pathol. **3**, 67 (1902).

<sup>2)</sup> V. Arnold, Zeitschr. f. physiol. Chemie **29**, 83 (1900).

<sup>3)</sup> O. Schmiedeberg, Inaug.-Diss. Dorpat 1867.

<sup>4)</sup> H. E. Roaf u. B. Moore, Intern. Physiologenkongreß, Brüssel 1904.

<sup>5)</sup> O. Löw u. K. Aso, Bull. college of agric. Tokyo **4**, 327 (1902).

<sup>6)</sup> E. Salkowski, l. c. S. 140.

<sup>7)</sup> E. Pozerski, Compt. rend. de la Soc. de Biol. **76**, 812 (1914).

<sup>8)</sup> J. L. B. van der Marck, Nederl. Tijdschr. Pharm. **5**, 154; zit. nach Chem. Zentralbl. 1893, II. 84.

<sup>9)</sup> E. Salkowski, Zeitschr. f. Biol. **25**, 92 (1889).



quitären Fäulniserreger herbeigeführt werde. Letztere werden durch Chloroform zwar vernichtet, die Fermente aber nicht geschädigt, so daß sie nach etwa sechsmonatlichem Stehen Peptone und selbst Amidosäuren, wie Leucin und Tyrosin<sup>1)</sup> bilden können. Verhindert man den Zutritt der Fäulnisbakterien, so ist ein Abbau und Lösung des Fibrins durch Chloroform nicht vorhanden.

Auch die Abbauprodukte des Eiweißes können nach den Untersuchungen Salkowskis (l. c.) durch Chloroform in vitro beeinflusst werden, da Albumosen unter dem Einfluß des Narkoticums zum Teil unlöslich werden. Eine wässrige Lösung von Albumosen, die durch peptische Verdauung von Serumalbumin gewonnen wurde, hatte sich, mit Chloroform längere Zeit stehen gelassen, in einen dicken Brei verwandelt. Die Untersuchung ergab, daß primäre Albumose gefällt worden war, während ein Gemisch von Protalbumose und Deuteroalbumosen in Lösung blieb.

**Zusammenfassung:** Chloroform fällt also von den Eiweißkörpern den Blutfarbstoff als Oxy- und Methämoglobin quantitativ aus den Lösungen aus. Auch Casein wird langsam, aber quantitativ gefällt. Die anderen Eiweißkörper werden nur z. T. gefällt, bei höherer Temperatur rascher und etwas vollständiger als bei Zimmertemperatur. Es handelt sich dabei hauptsächlich um Globuline. Daß andere wie das Fibrin im Gegensatz dazu durch das Chloroform gelöst werden können, erscheint unwahrscheinlich.

**Wirkung auf Lipoide.** Calagareanu<sup>2)</sup> konnte zeigen, daß die in Wasser suspendierten Lipoide Chloroform absorbieren können, wodurch sie an Umfang zunehmen und nunmehr im Mikroskop sichtbar werden. Beim Hineindiffundieren von Chloroform in eine Lipidemulsion tritt wahrscheinlich durch diesen Mechanismus ein Niederschlag auf. Auch wenn keine sichtbare Fällung oder Trübung zustande kommt, verursacht nach Berczeller<sup>3)</sup> der Zusatz von Chloroform zu einer Lecithinlösung eine Vergrößerung der kolloiden Teilchen, was aus einem erheblichen und stetigen Ansteigen der Oberflächenspannung geschlossen wird, die mit dem Stalagmometer gemessen wurde. Auch Koch und Mc. Lean<sup>4)</sup> fanden nach Zusatz von 1% Chloroform zu einer Emulsion von Gehirnlécithin eine deutliche Zunahme der Kolloidteilchen, und selbst 0,063% Chloroform in einer 0,3% Lecithinemulsion üben einen deutlichen Einfluß aus.

Chloroform bedingt also in vitro eine Vergrößerung der einzelnen Kolloidteilchen in den Lipidlösungen.

**Wirkung auf Fermente.** Müntz<sup>5)</sup> hat als erster festgestellt, daß die geformten Fermente, also Bakterien usw., durch Chloroform sehr schnell unwirksam werden, während die ungeformten, wie Diastase, Emulsin, Speichelferment, das lösliche Ferment des Hefewassers, nicht im mindesten in ihrer Wirkung gehindert werden. Diese Versuche wurden von Salkowski<sup>6)</sup> nachgeprüft und im allgemeinen bestätigt, später allerdings eingeschränkt, wenigstens soweit es sich um Trypsin und Labferment handelt<sup>7)</sup>. Fokker<sup>8)</sup> zeigte dann durch Versuche mit getrocknetem Pankreas, mit Pepsin- und Hefediastase, daß eine bedeutende Verlangsamung der Verdauung von Fibrin und koaguliertem

<sup>1)</sup> R. Neumeister, Lehrbuch der physiologischen Chemie. Jena 1897.

<sup>2)</sup> D. Calagareanu, Biochem. Zeitschr. **29**, 96 (1910).

<sup>3)</sup> L. Berczeller, Biochem. Zeitschr. **66**, 225 (1914).

<sup>4)</sup> W. Koch u. F. C. Mc. Lean, Journ. of Pharm. and exp. Therap. **2**, 239 (1910).

<sup>5)</sup> M. A. Müntz, Compt. rend. de l'acad. des Sc. **80**, 1255 (1875).

<sup>6)</sup> E. Salkowski, Zeitschr. f. klin. Med. 1890, Festschrift S. 77.

<sup>7)</sup> E. Salkowski, Fortschr. d. Med. 1891, Nr. 5.

<sup>8)</sup> A. P. Fokker, Ned. Tijdschr. v. Geneesk. **1**, 168 (1891).

Hühnereiweiß durch Salzsäurepepsin bei Zusatz von Chloroform eintritt und die Syntoninbildung gehemmt und auch die Diastasewirkung auf Stärke aufgehoben wird. Fokker schließt aus seinen Versuchen, daß sich Chloroform wie die übrigen Antiseptica verhalte, indem es in kleinen Mengen die Wirkung der Mikroorganismen aufhebt, in großen auch die Fermentwirkung schädigt.

Die schädigende Wirkung des Chloroforms wurde nunmehr für eine Reihe fermentativer Vorgänge festgestellt. So zeigte Treyer<sup>1)</sup> für Invertin, Diastase, Emulsin, Pepsin, Trypsin, Freudenreich<sup>2)</sup> für Labferment eine Hemmung, und Lintner und Kröber<sup>3)</sup> stellten eine schädigende Wirkung des Chloroforms auf Hefeglykase fest. Pugliese<sup>4)</sup> zeigte, daß auch die Speicheldiastasewirkung geschädigt wird. Herissey<sup>5)</sup> wies nach, daß die Hefemaltase durch Chloroform in ihrer Wirkung gehemmt wird, während die Maltase von *Aspergillus niger* durch Chloroform nicht geschädigt wird. Nach Quinan<sup>6)</sup> wird auch die esterspaltende Fähigkeit der Organe durch Chloroform beeinflusst, indem das in Leber, Niere und Muskeln normaler Meerschweinchen enthaltene Äthylbutyrat spaltende Ferment in seiner Wirkung gehemmt wird. Eine wichtige Feststellung machte Bertels<sup>7)</sup>, der zeigte, daß bei der Pepsinsalzsäureverdauung des verdünnten Hühnereiweißes eine schädigende Wirkung immer zutage tritt, daß dagegen ein ähnlicher Einfluß nicht zustande kommt, wenn ein Fermentauszug aus der Schleimhaut des frischen Schweinemagens verwendet wird. Bei diesen frischbereiteten Verdauungslösungen wird wahrscheinlich nach unseren jetzigen Kenntnissen durch die Gegenwart eiweißartiger und lipoider Körper die schädigende Konzentration dadurch nach oben verschoben, daß ein Teil des Chloroforms an diese Körper gebunden wird. Dubs<sup>8)</sup> zeigte dann als erster, daß die Beeinflussung der Fermente durch Chloroform eine Frage der Konzentration ist. Er fand, daß 0,23—0,36% Chloroform in der Verdauungsflüssigkeit Pepsin-Salzsäure die Verdauung des Hühnereiweißes fördert, stärkere Chloroformkonzentrationen dagegen, wie sie sich durch Schütteln von Chloroform im Überschuß mit der Verdauungslösung herstellen lassen, die verdauende Kraft aufheben. Auch Kaufmann<sup>9)</sup>, der den Einfluß des Chloroforms auf die Trypsinverdauung untersuchte, gelangte zu dem Ergebnis, daß es für das Maß der Wirkung auf das Verhältnis des Chloroforms zu der Menge des Fermentes ankäme. Eine Verdauungsflüssigkeit mit 0,2% Grüblerschem Trypsin wird durch Chloroformwasser überhaupt nicht geschädigt. Sind dagegen nur 0,1% Trypsin vorhanden, so wird die verdauende Kraft etwas behindert, bei 0,08% Trypsin bereits gehemmt und bei 0,02% gänzlich unwirksam gemacht. Ebenso zeigt Duchacek<sup>10)</sup> für die Enzyme des Hefepreßsaftes, daß die Zugabe von 0,8% Chloroform die zuckerspaltende Wirkung schwächt, 0,5% Chloroform dagegen eine ausgiebige Erhöhung der Gärkraft verursacht.

Im Einklang damit steht die Beobachtung, daß auch die Autolyse von Organen durch Chloroform und Chloroformwasser beeinflusst wird. Die Stärke der Hemmung ist bei den einzelnen autolytischen Fermenten verschieden und

<sup>1)</sup> A. Treyer, Arch. d. physiol. normal et path. **10**, 672 (1914).

<sup>2)</sup> Freudenreich, Zentralbl. f. Bakteriöl., 2. Abt. **4**, Nr. 8.

<sup>3)</sup> C. J. Lintner u. E. Kröber, Ber. d. deutsch. chem. Ges. **28**, I, 1050 (1895).

<sup>4)</sup> A. Pugliese, Archiv f. d. ges. Physiol. **69**, 115 (1898).

<sup>5)</sup> H. Herissey, Compt. rend. de la Soc. de Biol. **48**, 915 (1896).

<sup>6)</sup> Cl. Quinan, Journ. of Med. Research **31**, 45 u. 73.

<sup>7)</sup> A. Bertels, Virchows Archiv **130**, 497 (1892).

<sup>8)</sup> Dubs, Virchows Archiv **134**, 519 (1893).

<sup>9)</sup> R. Kaufmann, Zeitschr. f. physiol. Chemie **39**, 444 (1903).

<sup>10)</sup> Fr. Duchacek, Biochem. Zeitschr. **18**, 211 (1909).

auch abhängig von der Konzentration (vgl. E. Salkowski u. s. Schüler<sup>1)</sup> <sup>2)</sup> <sup>3)</sup>). Von Chiari<sup>4)</sup> konnte nachgewiesen werden, daß die Autolyse in den ersten Stunden beschleunigt, die Latenzzeit auf einen ganz geringen Umfang herabgedrückt wird. Die Ursache für diese Beschleunigung sucht Chiari in der fettlösenden Eigenschaft des Chloroforms, das den lipoiden Kitt der Zelle löse und den Fermenten freien Zutritt zum Protoplasma gestatte.

Wenn also das Chloroform die enzymatischen Vorgänge nicht unbeeinflusst läßt, so sind die Konzentrationen, die die fermentativen Prozesse schädigen, hemmen oder aufheben, doch so viel größer als diejenigen, die die Entwicklung der Mikroorganismen schädigend beeinflussen, daß man für die Untersuchung der Fermente das Chloroform in wässriger Lösung früher fast ausschließlich, heute noch sehr häufig anwendet (vgl. Salkowski<sup>5)</sup>).

Die Beeinflussung der Fermente durch Chloroform hängt also ab von der Konzentration. In geringeren Konzentrationen wird die Tätigkeit der Fermente durch Chloroform sogar gefördert, in größeren geschädigt und aufgehoben. Es folgt somit diese Tatsache einem Gesetz, das Hugo Schulz<sup>6)</sup> ganz allgemein als biologisches Grundgesetz aufgestellt hat.

**Wirkung auf Bakterien, höhere Pflanzen, Amöben usw.** Schon vor der Entdeckung der Bakterien war die fäulniswidrige Wirkung des Chloroforms bekannt. So beobachtete Augend<sup>7)</sup> schon 1851, daß Fleisch, in festverschlossenen Flaschen aufbewahrt, in die einige Tropfen Chloroform gegossen waren, der Fäulnis vollkommen widerstand. Tötet man nach Clemens<sup>8)</sup> (1852) Tiere unter einer gutschließenden Glasglocke mit Chloroformdampf und läßt sie unter der Glocke liegen, so tritt keine Fäulnis ein. Auch Müntz<sup>9)</sup> machte die Beobachtung, daß Fäulnis durch Chloroform im Blut verhindert würde und suchte dieses Verfahren zur Konservierung von Fleisch sogar technisch<sup>10)</sup> anzuwenden. Merkwürdigerweise wurde die fäulniswidrige Wirkung des Chloroforms von Feltz<sup>11)</sup> bestritten, der fand, daß trotz Durchleiten von Chloroformdämpfen durch faulendes Blut die in ihm enthaltenen Vibrionen ihre Bewegung nicht einstellten. De la Croix<sup>12)</sup> stellte für die Bakterien des Fleischwassers fest, daß durch Chloroform im Verhältnis von durchschnittlich 1:100 die Entwicklung der Bakterien gehemmt werde. Eine Abtötung der Bakterien war aber selbst durch einen Zusatz von 1:0,8 nicht zu erzielen, da sich bei der Abimpfung auf chloroformfreie Nährböden die Bakterien nunmehr entwickelten. Koch<sup>13)</sup> zeigte, daß Milzbrandsporen durch Chloroform selbst bei 100 tägiger Einwirkung nicht unwirksam gemacht werden. Salkowski<sup>14)</sup> stellte dann fest, daß Chloroform im Verhältnis von 5 cem auf 1 l Wasser die durch die Lebens-

<sup>1)</sup> E. Salkowski, Zeitschr. f. physiol. Chemie **63**, 136 (1909).

<sup>2)</sup> S. Yoshimoto, Zeitschr. f. physiol. Chemie **58**, 341 (1908/09).

<sup>3)</sup> T. Kikkaji, Zeitschr. f. physiol. Chemie **63**, 109 (1909).

<sup>4)</sup> R. Chiari, Archiv f. experim. Pathol. u. Pharmacol. **60**, 256 (1909).

<sup>5)</sup> E. Salkowski, Deutsche med. Wochenschr. Nr. 16, 309 (1888).

<sup>6)</sup> H. Schulz, Vorlesungen über die Wirkung anorganischer Arzneistoffe. Leipzig 1908.

<sup>7)</sup> Augend, zit. nach O. Schmiedeberg, Grundriß der Pharmakologie, 7. Aufl. Leipzig 1913.

<sup>8)</sup> Clemens, ebenda.

<sup>9)</sup> M. A. Müntz, Compt. rend. de l'Acad. des Sc. **80**, 1255 (1875).

<sup>10)</sup> M. A. Müntz u. Monton, Engl. Patentschr. Nr. 1493 (1867).

<sup>11)</sup> V. Feltz, Compt. rend. de l'Acad. des Sc. **85**, 350. 1878.

<sup>12)</sup> J. de la Croix, Archiv f. experim. Pathol. u. Pharmacol. **13**, 175 (1881).

<sup>13)</sup> R. Koch, Mitt. a. d. Kaiserl. Gesundheitsamt **1**, 234 (1881).

<sup>14)</sup> E. Salkowski, Deutsche med. Wochenschr. Nr. 16, 310 (1888).



tätigkeit von Mikroorganismen bedingten Vorgänge, wie die alkoholische Gärung, die ammoniakalische Harnzersetzung, die Milchsäuregärung, die Eiweißfäulnis verhindert, und daß eiweißreiche Transsudate, Fleischauszüge, gehacktes Fleisch sich durch Zusatz von einigen Tropfen Chloroform beliebig lange konservieren lassen. Die desinfizierende Wirkung des Chloroforms hält Salkowski für sehr groß, da ein von Bakterien wimmelnder Fleischauszug, mit einigen Tropfen Chloroform geschüttelt, sich nach 1 Std. als steril erwies. Sporenfreie Milzbrandbakterien werden durch  $\frac{1}{2}$ proz. Chloroformwasser in  $\frac{1}{2}$  Std., Cholera vibrionen selbst durch  $\frac{1}{4}$ proz. Chloroformwasser schon nach 1 Min. abgetötet. Milzbrandsporen, die 2 Tage der Wirkung des Chloroforms ausgesetzt waren, blieben lebensfähig und erwiesen sich als pathogen. Buchner und Segall<sup>1)</sup> zeigten dann für die verschiedensten Bacillen (12 Arten), daß das Chloroform stark entwicklungshemmend wirkt, und daß die Dämpfe ziemlich starke Tiefenwirkung haben, so daß sich bei infizierten Gelatineplatten die Entwicklungshemmung bis zu 15 mm in die Tiefe erstreckt. Die desinfizierende Wirkung des Chloroforms wurde in weiteren Versuchen bestätigt und genau ausgewertet.

Kirchner<sup>2)</sup> stellte fest, daß Chloroform eine nicht unbeträchtliche Wirksamkeit gegenüber einer großen Anzahl von Bakterien entfaltet, dagegen den Sporen meistens nichts anzuhaben vermag. Unter den pathogenen Bakterien werden der Milzbrand-, Cholera- und Typhusbacillus, sowie der Staphylococcus pyogenes aureus durch Chloroform sehr schnell, die Milzbrand- und Tetanus-sporen dagegen auch nach längerer Einwirkung nicht vernichtet. Das Chloroform wirkt auf die Sporen nicht einmal entwicklungshemmend, da sie bei geeigneter Temperatur trotz der Gegenwart von Chloroform zu Bakterien auswachsen. In Chloroformwasser gingen zugrunde: Cholera bacillen in etwa 1 Min., sporenfreie Milzbrandbacillen in 10 Min., in Chloroformblutserum wurden diese erst nach 30 Min., Staphylococcus pyogenes aureus nach 30—40 Min. abgetötet. Frische Bouillonkulturen von Typhusbacillen, Bacillus subtilis, Bacterium Zopfii und Wurzelbacillus wurden vor einer Stunde steril. Chloroform wirkte nicht in ungelöstem Zustande, sondern nur in gesättigten Lösungen bei sorgfältiger Hinderung der Verdunstung.

Zu gleichem Ergebnis kommt Lossen<sup>3)</sup>. Er findet, daß Chloroform in gasförmigem, flüssigem und gelöstem Zustande eine stark desinfizierende Wirkung ausübt, die sich unter folgenden Bedingungen zeigt: Es desinfiziert nur bei Gegenwart von Wasser, Spuren von Feuchtigkeit genügen, um die Wirkung hervorzurufen. Über Chlorcalcium getrocknetes Chloroform besitzt keine desinfizierenden Eigenschaften. Chloroform in Lösung verlangt zur Desinfektion einen luftdichten Verschuß. Es entsteht sonst durch die Verdunstung an der Oberfläche eine chloroformarme Schicht, während die tieferen Schichten gesättigt bleiben und infolgedessen von einem Chloroformüberschuß nichts mehr lösen können. Das hohe spezifische Gewicht des Chloroforms verhindert das Aufsteigen. Chloroformdämpfe erfordern im Gegensatz dazu keinen luftdichten Abschluß.

#### Chloroformdampf tötet:

Cholera vibrionen	innerhalb von 10 Min.
Typhusbacillen	„ „ 10 „
Pyocyaneus	„ „ 20 „
Diphtheriebac.	„ „ 20 „

<sup>1)</sup> H. Buchner u. M. Segall, Münch. med. Wochenschr. 36, 20 (1889).

<sup>2)</sup> M. Kirchner, Zeitschr. f. Hyg. 8, 465 (1890).

<sup>3)</sup> W. Lossen, Inaug.-Diss. Heidelberg 1889.

Coli commune	innerhalb von 20 Min.
Staphyl. pyog. aureus	„ „ 20 „
Strept. pyogenes	„ „ 30 „
Tetanussporen	vor 4 Tagen
Milzbrandsporen	nicht vor 2 Monaten
Subtilissporen	nicht
Mesentericussporen	nicht.

Die Einwirkung des Chloroforms in Dampfform auf Leuchtbakterien wurde von Ballner<sup>1)</sup> untersucht, der zeigte, daß das Leuchtvermögen aufgehoben wird, aber nach Fortfall des Narkoticums wieder zurückkehrt. Es handelt sich also bei der Einwirkung des Chloroforms auf die Leuchtbakterien um einen sehr sinnfälligen und leicht zu demonstrierenden Vorgang, der als reversible Lähmung, also Narkose von Bakterien, in Erscheinung tritt. Stadler<sup>2)</sup> kam bei seinen Untersuchungen über die entwicklungshemmende Wirkung des Chloroforms auf Bakterien zu dem Ergebnis, daß Lösung und Dampf von flüchtigen organischen Substanzen mit gleichem Partialdruck gleiche hemmende Wirkungen besitzen. Gleichzeitig wies er nach, daß durch das Chloroform der Nährboden keine Veränderung erleidet, durch die eine Entwicklungshemmung der Bakterien veranlaßt werden könnte.

Tabelle.

Dampf					Lösung		
G. C.	M. C.	Staphyl. aur.	Coli commun.	Pyocyan.	G. C.	M. C.	Coli commun.
0,6	200	— — —	— — —	— — —	1,8	72	— — — —
0,45	250	+ —	— —	— —	1,5	88	— — —
0,37	320	— +	— — —	— — —	1,2	106	+ : —
0,30	400	+ + + +	— + + +	—     —	0,95	124	+ + +   +
0,22	530	+ + +	+ + +	—   +	0,75	176	+ +
0,15	800	+ +	+ +	+ +			

G. C. = Gewichtskonzentration  
g in 1 Liter

M. C. = Molekularkonzentration  
1 Mol. in X Litern

+ starkes  
+ mäßiges  
| geringes  
: minimales  
— kein  
} Wachstum

Die entwicklungshemmende Wirkung des Chloroforms auf die Bakterien wurde auch im lebenden Organismus anzuwenden versucht. Conradi<sup>3)</sup> fand, daß bei Kaninchen, denen intravenös Typhusbacillen injiziert worden waren, sich diese bis zu 14 Tagen in den Organen nachweisen lassen. Wenn er nun die Tiere mit rektalen Eingießungen von täglich 0,5 ccm Chloroform in Milch gelöst behandelte, so erwiesen sich die Organe von 16 unter 21 Tieren (76%) frei von Bacillen. Auch die chronische Infektion der Gallenblase wurde durch die gleiche Behandlung geheilt. Diese Angaben blieben jedoch nicht unwidersprochen. Hailer, Rimpau und Ungermann<sup>4)</sup> kommen zu ähnlichen Ergebnissen auf Grund von Versuchen, die allerdings nicht so günstig ausfielen wie die Conradis, die aber einen deutlichen Einfluß auf den mit Typhusbacillen infizierten Ka-

<sup>1)</sup> F. Ballner, Zeitschr. f. Bakteriologie II, **19**, 572 (1907).

<sup>2)</sup> H. Stadler, Archiv f. Hyg. **73**, 195 (1911).

<sup>3)</sup> H. Conradi, Zeitschr. f. Immunitätsforschung **7**, 158 (1910).

<sup>4)</sup> E. Hailer, W. Rimpau u. Ungermann, Arbeiten aus dem Gesundheitsamt **36**, 409 (1911).

ninchen-Organismus erkennen ließen. Bully<sup>1)</sup> stellte fest, daß nach der künstlichen Infektion mit Typhusbazillen 60% der infizierten Tiere schon spontan ausheilen, doch scheine die Conradische Chloroformapplikation einen günstigen Einfluß auf die Sterilisierung der Tiere auszuüben. Typhusbacillenträger würden aber nicht keimfrei gemacht. Zu einem ganz ablehnenden Urteil über die sterilisierende Wirkung des Chloroforms in vivo bei der Typhusinfektion kommt Perussia<sup>2)</sup>. Auch er weist nach, daß 60% der infizierten Kaninchen nach wenigen Wochen spontan keimfrei werden. Bei Meerschweinchen ist das nicht der Fall. Hier ist aber auch das Chloroform vollkommen wirkungslos.

Chloroform erweist sich, wie die Versuche zeigen, als ein Desinfiziens von verhältnismäßig großer Wirkung. Sporenfreie Bakterien werden ziemlich leicht in ihrer Entwicklung gehemmt und bei längerer Einwirkung des Chloroforms getötet. Die Sporenformen werden aber durch Chloroform nicht geschädigt. Unwirksam ist das Chloroform in reinem Zustande. Es übt seine Wirkung nur in Gegenwart von Wasser aus. Die Verdunstung muß verhindert werden und eine gleichmäßige Verteilung des Chloroforms im Nährboden durch Umschütteln gewährleistet sein. Am zweckmäßigsten ist die Anwendung des Chloroformwassers (Aqua chloroformii), aber auch in Dampfform kann es seinen bakterienfeindlichen Einfluß äußern. Eine Abtötung der Bakterien in vivo, eine innere Desinfektion durch Chloroform zu erzielen, ist nicht möglich. Sein Anwendungsgebiet ist die Abtötung oder Entwicklungshemmung der Mikroorganismen in tierischen Flüssigkeiten und Organen. So wird Blutserum z. B. (antitoxisches Serum) und Kuhpockenlymphe sehr häufig durch Chloroform keimfrei gemacht<sup>3)4)</sup>. Einen besonderen Vorteil weist das Chloroform als Desinfiziens in dieser Beziehung noch dadurch auf, daß es sich aus den Flüssigkeiten durch Schütteln mit Luft oder Hindurchleiten von (natürlich steriler) Luft wieder verjagen läßt.

Bei *Mimosa pudica* wurde von Claude Bernard<sup>5)</sup> festgestellt, daß die Sensibilität und Motilität durch Chloroform aufgehoben wird, und zwar in Bestätigung früherer Versuche von Bert<sup>6)</sup>, die Sensibilität eher als die Motilität. Ein geeignetes Untersuchungsobjekt ist nach Ballner<sup>7)</sup> auch die *Berberiza vulgaris*. Nach Heckel<sup>8)</sup> wird bei *Drosera rotundifolia* durch Chloroform (und Äther) eine deutliche Reizwirkung hervorgerufen, indem die Blättchen sich krümmen und eine reichliche Sekretion stattfindet. Von Rothert<sup>9)</sup> wurde gezeigt, daß bei gewissen niedrigen Pflanzen, wie *Gonium* und *Chlamydomonas*, die negative Phototaxis in eine positive verwandelt wird, bevor eine Lähmung durch Chloroform eintritt. Elfing<sup>10)</sup> konnte an Schwärmsporen von *Chlamydomonas pulvisculus* durch Chloroform die Reaktion gegen Sonnenlicht aufheben und in manchen Fällen eine reversible Lähmung feststellen. Die Protoplasmaströmung von *Elodea canadensis* wurde von Farmer und Waller<sup>11)</sup>

<sup>1)</sup> M. Bully, Zeitschr. f. Hyg. **69**, 29 (1911).

<sup>2)</sup> F. Perussia, Pathologica **4**, 141 (1912).

<sup>3)</sup> W. Lossen, Inaug.-Diss. Heidelberg 1899.

<sup>4)</sup> A. B. Green, Proc. Royal Soc. London **72**, 1 (1903). — A. H. Nijland, Archiv f. Hyg. **56**, 361 (1906).

<sup>5)</sup> Claude Bernard, Leçons sur les phénomènes de la vie commune aux animaux et aux végétaux. Paris 1885.

<sup>6)</sup> P. Bert, zit. nach H. Winterstein, Die Narkose. Berlin 1919.

<sup>7)</sup> F. Ballner, Zeitschr. f. Bakteriologie II, **19**, 572 (1907).

<sup>8)</sup> E. Heckel, Compt. rend de l'Acad. des Sc. **82**, 525 (1876).

<sup>9)</sup> W. Rothert, Jahrb. f. wissensch. Botanik, S. 1. (1904).

<sup>10)</sup> F. Elfing, Finska Vetensk. Sos. **28**, 36 (1885/86), zit. nach H. Winterstein, Die Narkose.

<sup>11)</sup> J. B. Farmer u. A. D. Waller, Proc. Royal Soc. **63**, 213 (1898).



durch Chloroform vermindert gefunden. Mit der Wirkung des Chloroforms auf die Chlorophyllbildung beschäftigen sich verschiedene Untersucher. So zeigen Téodorescu und Coupin<sup>1)</sup>, daß durch Chloroform bei verschiedenen Getreidearten, Lupine und Wicke, Chlorophyllbildung gehemmt oder gänzlich unterdrückt wird und Bonnier<sup>2)</sup> wies nach, daß Pflanzen, die im Dunklen gewachsen waren und infolgedessen kein Chlorophyll gebildet hatten, dieses auch dann nicht erzeugten, wenn sie im Hellen, aber unter Einfluß des Chloroforms weitergezüchtet wurden. Soave<sup>3)</sup> bestätigte im allgemeinen diese Versuche, indem er nachwies, daß Pflanzen, die narkotisiert wurden, ohne daß das Wachstum durch die Narkose aufgehoben war, chlorophyllfreie Cotyledonen und Blättchen trieben, während sich bei den Kontrollpflanzen diese Bildungen grün färbten.

Die mit der Anwesenheit des Chlorophylls in engem Zusammenhang stehenden Umsetzungen der Pflanze, ihr Stoffwechsel, unter Einwirkung des Chloroforms ist ebenfalls Gegenstand der Untersuchungen gewesen. Claude Bernard<sup>4)</sup> zeigte, daß die Sauerstoffausscheidung von grünen Wasserpflanzen (*Spyrogyra*) vermindert wird, während die Kohlensäureatmung nicht verringert schien. Soave (l. c.) wies an Samen der Erbse, des Mais und der Gerste nach, daß durch geringere Konzentrationen von Chloroform (und Äther) das Wachstum zeitweise gänzlich aufgehoben werden kann, ohne daß der Gaswechsel, der Verbrauch und die chemischen Umsetzungen der Stoffreserven aufgehoben oder nur merklich beeinflußt werden. Gerstenkeimlinge zeigen unter Einfluß sehr geringer Mengen von Chloroform nach den Untersuchungen von Irving<sup>5)</sup> eine Steigerung der Atmung. Mittlere Konzentrationen bewirken einen plötzlichen Anstieg der Kohlensäureproduktion, die aber schnell unter die Norm sinkt, während hohe Konzentrationen die Kohlensäureausscheidung sofort auf 0 sinken lassen. Die Assimilation wird schon durch ganz kleine Konzentrationen beeinträchtigt. Bei kleinen Gaben kann Erholung eintreten, bei großen ist Vernichtung der Assimilation die Folge. Auch Gerber<sup>6)</sup> stellte fest, daß bei der Banane unter Einwirkung des Chloroforms (und Äthers) in schwacher Konzentration eine Steigerung der Atmung bei unverändertem respiratorischen Quotienten eintritt. v. Körösy<sup>7)</sup> zeigte in Übereinstimmung mit diesen Versuchen an *Elodea canadensis*, daß eine reversible Lähmung der Chlorophyllassimilation nur in sehr engen Grenzen möglich ist (0,004—0,009, im Mittel 0,0062—0,0074 n-Lösung.) 0,002 hat keine Wirkung, 0,01 n-Lösung hob die Assimilation völlig auf.

Die Keimung von Pflanzensamen unter Einwirkung des Chloroforms (und Äthers) wurde ebenfalls von Cl. Bernard<sup>8)</sup> untersucht. Seine Ergebnisse, daß die Keimung unterdrückt wird, wurde verschiedentlich bestätigt. Wichtig ist die Feststellung von Johannsen<sup>9)</sup>, daß bei geringsten Konzentrationen eine Wachstumssteigerung der Pflanzen zutage kommt und erst stärkere eine

<sup>1)</sup> E. C. Téodorescu u. H. Coupin, *Compt. rend. de l'Acad. des Sc.* **127**, 884 (1898).

<sup>2)</sup> G. Bonnier u. L. Mangin, *Ann. d. sciences nat. Botan.* **3**, 1 (1886), zit. nach M. Soave (s. d.).

<sup>3)</sup> M. Soave, *Le stazioni sperimentali agrarie italiane* **32**, 553 (1888).

<sup>4)</sup> Claude Bernard, *Leçons sur les phénomènes de la vie commune aux animaux et aux végétaux*. Paris 1885.

<sup>5)</sup> A. A. Irving, *Ann. of botany*. II, **25**, 1077 (1911).

<sup>6)</sup> M. C. Gerber, *Compt. rend. de la Soc. de Biol.* **54**, 1497 (1902).

<sup>7)</sup> K. v. Körösy, *Zeitschr. f. physiol. Chemie* **93**, 145 (1914/15).

<sup>8)</sup> Claude Bernard, l. c.

<sup>9)</sup> W. Johannsen, *Naturwissensch. Wochenschr.* **18**, 97 u. 109 (1902).

lähmende Wirkung entfalten. Die wachstumsfördernde Wirkung des Chloroforms wurde in Verfolgung der Angaben Johannsens von Nobbe und Richter<sup>1)</sup> dazu benutzt, den Boden mit Chloroform (Äther und anderen Substanzen, Benzol, Schwefelkohlenstoff, Wasserstoffsuperoxyd) zu behandeln, um das Wachstum und die Ertragsfähigkeit der Pflanzen zu steigern.

Becquerel<sup>2)</sup> untersuchte die Wirkung des Chloroforms (und des Äthers) auf lufttrockene und künstlich im Vakuum über Bariumhydroxyd getrocknete Erbsen-, Lupine-, Klee- und Luzernesamen, sowie Getreidekörner, teils mit unverletzter, teils mit durchbohrter Samenschale. Nach einem Jahr langer Einwirkung war das Keimvermögen der Samen mit unverletzter Hülle erhalten geblieben, die mit durchbohrter Hülle hatten es verloren. Die Getreidekörner bildeten insofern eine Ausnahme, als sich ihre Samenschale für die Narkotica als durchlässig erwies. Bei denjenigen Samen, deren Keimfähigkeit aufgehoben war, hatte Chloroform die Fettsubstanzen der Zelle gelöst, eine Plasmolyse und Schrumpfung des Protoplasmas und des Kernes hervorgerufen und auch die albuminoiden Körper bereits verändert. Bei Zusatz von Chloroform zum Meereswasser traten bei einer Meeresalge (*Laminaria*) Änderungen des elektrischen Leitungswiderstandes auf (Osterhout<sup>3)</sup>). Hamburger<sup>4)</sup> konnte für Hefe eine Beschleunigung des Wachstums feststellen, wenn er geringe Chloroformkonzentrationen der Hefe zusetzte.

Loeb und Wasteneys<sup>5)</sup> untersuchten den Einfluß des Chloroforms auf die Atmung von Fischembryonen (*Fundulus*) und die Oxydationsgeschwindigkeit in befruchteten Seeigeleiern unter der Einwirkung verschiedener Narkotika, auch des Chloroforms. Lillie<sup>6)</sup> beschäftigte sich in seinen Versuchen mit der Wirkung des Chloroforms und anderer Anästhetica auf die *Arenicolalarven*. Gerard und Henri<sup>7)</sup> (1906) sahen bei Oktopoden eine Narkose durch Chloroform eintreten, wenn das Meerwasser 1 ccm auf 5 l enthielt. Durch Übertragen in reines Meerwasser trat Erholung ein. Ishikawa<sup>8)</sup> untersuchte die Einwirkung des Chloroforms auf Amöben. Brown<sup>9)</sup> (1905) zeigte, daß Seeesterneier durch Chloroform und andere Narkotica Veränderungen erlitten, die in Aufquellung, Körnchenverlust, Farbveränderung und schließlich Zerplatzen bestehen. Die Narkose trat um so schneller ein, je höher die Temperatur war. Bei hohen Gaben kommt es zu einem an Gerinnung erinnernden Vorgang. Overton<sup>10)</sup>, der sich in seinen Versuchen besonders mit der Einwirkung der Narkotica auf die Kaulquappen beschäftigte, gibt darüber ganz kurz an, daß Entomostraken etwa bei derselben Konzentration wie Kaulquappen narkotisiert werden (also etwa 1:6000). Dagegen erfordern die verschiedenen Gruppen der Würmer die zwei- bis dreifache, Protozoen- und Pflanzenzellen etwa die sechsfache Konzentration. Krukenberg<sup>11)</sup> untersuchte an Medusen die Einwirkung des Chloroforms und fand, daß bei unverletzten Tieren zunächst die Bewegungen der Glocke gehemmt werden. Auf einen Reiz reagiert sie nicht

<sup>1)</sup> J. Nobbe u. L. Richter, Landw. Versuchsstation **60**, 433 (1904).

<sup>2)</sup> P. Becquerel, Compt. rend. des l'Acad. des Sc. **140**, 1049 (1905).

<sup>3)</sup> W. J. V. Osterhout, Botan. Gaz. **61**, 148 (1913).

<sup>4)</sup> H. I. Hamburger, Physikalisch chemische Untersuchungen über Phagocyten. Wiesbaden 1912.

<sup>5)</sup> J. Loeb u. H. Wasteneys, Biochem. Zeitschr. **56**, 295 (1913).

<sup>6)</sup> R. S. Lillie, Amer. Journ. of Physiol. **31**, 255 (1913); **29**, 372 (1912).

<sup>7)</sup> Gerard u. V. Henri, Compt. rend. de la Soc. de Biol. **60**, 19 (1906).

<sup>8)</sup> H. Ishikawa, Zeitschr. f. allg. Physiol. **13**, 4, 339 (1911).

<sup>9)</sup> O. H. Brown, Amer. Journ. of Physiol. **15**, 85 (1905/06).

<sup>10)</sup> E. Overton, Studien über die Narkose. Jena 1901.

<sup>11)</sup> Fr. W. Krukenberg, Vergleichende pgyiol. Studien. Heidelberg 1880.

mehr durch eine Reihe von Kontraktionen, sondern nur durch eine einzige Zusammenziehung. Wird der Rand der Glocke gereizt, nachdem diese selbst aufgehört hat zu reagieren, dann wird der Polyp noch zur Kontraktion angeregt, und wenn sich selbst vom Rande aus bei fortschreitender Lähmung eine Reaktion nicht mehr auslösen läßt, dann bleibt zunächst der Polyp selbst noch erregbar.

Nachdem schon Engelmann<sup>1)</sup> die lähmende Wirkung der Chloroformdämpfe auf die Flimmerepithelien festgestellt hatte, untersuchte Nerlich<sup>2)</sup> genauer diese Wirkung. Er stellte fest, daß eine Chloroform-Ringerlösung von  $0,0163\% = \frac{1}{735}$  n-Lösung eine reversible Lähmung, eine Narkose der Flimmerepithelien hervorruft, und daß eine irreversible Lähmung durch eine  $0,0323\%$  Lösung  $= \frac{1}{368}$  normal bedingt wird.

**Wirkung auf höhere Tiere.** a) Örtliche Wirkung. Chloroform im unverdünnten Zustande übt lokal eine starke Reizwirkung aus, gleichgültig ob es auf das Protoplasma niederer Lebewesen, z. B. die Glocke der Medusen gebracht wird<sup>3)</sup> oder mit den Muskeln, Nerven und anderen Organen höherer Tiere in direkte Berührung kommt. Witte<sup>4)</sup> hat diese lokale Wirkung beim Frosch genauer untersucht und gefunden, daß bei Bepinselung der Froshhaut mit Chloroform eine starke Rötung und Erweiterung der Hautkapillaren und Anästhesie eintritt. Ähnliche Erscheinungen treten auf bei der lokalen Einwirkung auf die äußere Haut des Menschen: Zuerst Empfindung von Kälte infolge der raschen Verdunstung des Chloroforms und weißliche Verfärbung der Haut, dann ein Gefühl des Brennens. Bei wiederholter Anwendung oder wenn die Verdunstung verhindert ist, wird die Einwirkung nachhaltiger, indem neben Brennen sehr starke Rötung mit Erweiterung der Hautkapillaren auftritt. Unter Umständen kann es zu Blasenbildung kommen, und die obersten Epidermisschichten können nekrotisieren<sup>5)</sup>, was bei der Narkose gelegentlich vorkommen kann, wenn Chloroform die Gesichtshaut benetzt. Wird unverdünntes Chloroform mit den Schleimhäuten des Mundes, der Speiseröhre des Magendarmkanals oder der Trachea in Berührung gebracht, so tritt zunächst ein heftiges Gefühl brennenden Schmerzes auf. Die Rötung kann sehr hohe Grade erreichen und das Epithel geradezu verätzt werden, wenn das Chloroform längere Zeit liegen bleibt. Bei einer derartigen Einwirkung auf die Magenschleimhaut des Menschen ist das Auftreten von manchmal blutig gefärbtem Erbrechen die Folge. Daß ähnliche Erscheinungen bei Einwirkung des Chloroforms auf die Rektalschleimhaut eintreten können, ist ohne weiteres verständlich. Vgl. Morel<sup>6)</sup>.

In Öl gelöst übt das Chloroform eine viel geringere, aber länger anhaltende Reizwirkung aus, da die Öllöslichkeit des Chloroforms sehr groß ist und infolgedessen die reizende Substanz vom Öl festgehalten und nur langsam an die Haut oder Schleimhäute abgegeben wird. Chloroformwasser scheint wegen der geringen Konzentration keine reizende Wirkung zu haben. Dagegen können konzentrierte Chloroformdämpfe die Schleimhäute hyperämisieren und einen Katarrh verursachen. Dies kann während einer Chloroformnarkose zu einem Konjunktivakatarrrh Anlaß geben.

<sup>1)</sup> Jh. Engelmann, Über die Flimmerbewegung. Leipzig 1868.

<sup>2)</sup> H. Nerlich, Inaug.-Diss. Halle 1920.

<sup>3)</sup> Fr. W. Krukenberg, l. c. S. 149.

<sup>4)</sup> K. Witte, Deutsche Zeitschr. f. Chir. 4, 548 (1874).

<sup>5)</sup> A. J. Kunkel, Handb. der Toxikologie. Jena 1901.

<sup>6)</sup> L. Morel, Archiv f. experim. Pathol. u. Pharmakol. 62, 429 (1910).



b) Resorption. Die Resorption des Chloroforms kann sowohl von der äußeren Haut und dem Unterhautzellgewebe, wie von der Schleimhaut des Magendarmkanals und dem respiratorischen Epithel der Lunge stattfinden. Die Resorption des Chloroforms von der Haut aus wurde schon von Brown-Sequard<sup>1)</sup> nachgewiesen. Auch Claude Bernard<sup>2)</sup> stellte für den Frosch fest, daß es von der Haut resorbiert werde. Das Absorptionsvermögen der Haut war sogar so groß, daß beim Eintauchen auch nur der hinteren Körperhälfte in Chloroformwasser in 7—8 Minuten Narkose auftrat. Witte<sup>3)</sup> gibt an, daß durch Bepinselung der Haut mit Chloroform bei Tieren (Lämmern, Fröschen) sowie bei Menschen Narkose erzeugt werden könne. Die auch sonst noch vielfach, besonders in der älteren Literatur vorkommende Angabe, daß man durch Applikation des Chloroforms auf die unverletzte äußere Haut Narkose erzielen könne, ist für den Warmblüter und Menschen nicht unwidersprochen geblieben. Roehrig<sup>4)</sup> behauptet zwar, daß Narkose hervorgerufen werde, wenn man  $\text{CHCl}_3$   $1\frac{1}{2}$  Stunden auf gewisse Hautpartien des Menschen einwirken läßt. Demgegenüber muß hervorgehoben werden, daß die Menge des Chloroforms, die auf diese Weise zur Resorption kommen kann, naturgemäß eine sehr geringe ist, da eine ausgiebige Applikation infolge der Reizwirkung nicht längere Zeit durchgeführt werden kann. Noelle<sup>5)</sup> konnte jedenfalls bei Einwirkung von Chloroformdämpfen auf die Haut einer Extremität des Menschen keine so bedeutende Absorption erzielen, daß etwa die Isonitrilreaktion im Harn aufgetreten wäre. Dies erscheint nicht wunderbar, da die unveränderte Ausscheidung des Chloroforms durch den Harn überhaupt noch nicht ganz geklärt ist, vielmehr würde sich bei derartigen Versuchen das Chloroform in der Ausatemungsluft nachweisen lassen. Vogel<sup>6)</sup> stellte bei Kaninchen fest, die er bis zum Hals in einen Kasten brachte und einer Luft mit etwa 30% Chloroformdampf aussetzte, daß sich eine leichte Narkose erzielen lasse. Die narkotischen Erscheinungen gingen sehr schnell vorüber, nachdem die Tiere aus dem Kasten entfernt waren. Heymans<sup>7)</sup> konnte eine Resorption des Chloroforms von der Haut des Kaninchens zweifellos nachweisen. Stülpte er beispielsweise einen luftdicht schließenden Glaszylinder über den Löffel, so zeigten die Tiere, die jeden Tag 4 cem Chloroform auf diese Weise erhielten, toxische Erscheinungen und starben schon nach 3 bis 5 Tagen, waren aber nicht narkotisiert. Schwenkenbecher<sup>8)</sup> konnte bei einer weißen Maus durch Chloroformdampf von der Haut aus in einigen Stunden tiefste Narkose erzeugen, die allerdings mit dem Tode des Tieres endigte. Außerdem gelang es ihm, bei weißen Mäusen, die er in Chloroformwasser von 0,3 bis 0,7% eintauchte, nach 45 Minuten bis  $2\frac{3}{4}$  Stunden tiefe, reflexlose Narkose zu erzielen. Es wurde bei diesen Versuchen Schwenkenbechers Sorge getragen, daß eine anderweitige Resorption durch die Lungen, Mastdarmschleimhaut usw., sowie eine Abkühlung des Tieres nicht stattfinden konnte.

Es ergibt sich also, daß die Haut sowohl des Frosches wie des Warmblüters und des Menschen für Chloroform durchgängig ist. Über das quantitative Verhalten sind weder beim Menschen noch beim Tier Untersuchungen angestellt

<sup>1)</sup> Ch. E. Brown-Sequard, *Gaz. médic.* 31 (1881).

<sup>2)</sup> Claude Bernard, *Les Anesthésiques*. Paris 1875.

<sup>3)</sup> Hüter u. K. Witte, *Deutsche Zeitschr. f. Chir.* 105 (1874).

<sup>4)</sup> Roehrig, *Die Physiologie der Haut*. Berlin 1876, zit. nach H. Nothnagel u. M. J. Rossbach, *Handb. d. Arzneimittellehre*, 4. Aufl. Berlin 1880.

<sup>5)</sup> Noelle, *Inaug.-Diss.* Würzburg 1892.

<sup>6)</sup> G. Vogel, *Virchows Archiv f. path. Anat.* 156, 567.

<sup>7)</sup> J. F. Heymans, *Annales de la Soc. de méd. de Gand (Gent)* 1892.

<sup>8)</sup> Schwenkenbecher, *Archiv f. Anat. u. Physiol.* 1904, S. 121.

worden. Die Resorption von der Haut des Warmblüters und besonders des Menschen würde nach den Anschauungen Filehnes<sup>1)</sup> dadurch ermöglicht sein, daß Chloroform als fettlösliche und fettlösende Substanz die Hautfette durchdringt und bis zu den Blutkapillaren und Lymphspalten in die Tiefe gelangt.

Vom Unterhautzellgewebe findet die Resorption des Chloroforms ziemlich leicht statt. Schon 1866 sah Nothnagel<sup>2)</sup>, daß 5 ccm subkutan verabreichtes Chloroform nach 5 Stunden den Tod des Tieres herbeiführten. Diese Versuche wurden von Gading<sup>3)</sup> bestätigt, der aber angibt, durch eben diese Gabe eine 30 stündige Narkose erzielt zu haben. Auch Dujardin-Beaumetz<sup>4)</sup> behauptet, bei Tieren durch subkutane Injektion von Chloroform Schlaf von 8 Stunden Dauer hervorrufen zu können. Tóth<sup>5)</sup> stellte Versuche an Kaninchen und Hunden an und kam dabei zu ähnlichen Ergebnissen wie Bouchard<sup>6)</sup>, daß nämlich das Chloroform vom Unterhautzellgewebe resorbiert werde und dann toxische Wirkungen entfalte. Um diese toxischen Erscheinungen zu untersuchen, wurden vielfach subkutane Injektionen von Chloroform bei Hunden, Kaninchen und Meerschweinchen vorgenommen (Ungar und Junker<sup>7)</sup>, Straßmann<sup>8)</sup>, Ostertag<sup>9)</sup>. In Öl gelöst haben Balzer<sup>10)</sup> und Klumpke Chloroform subkutan injiziert. Aus ihren Versuchen kann auf eine sehr schnelle Resorption geschlossen werden, da die Tiere nach kurzer Zeit der Giftwirkung erlagen. Auch Heymans und Debuck<sup>11)</sup> haben Chloroform in Öl gelöst Kaninchen eingespritzt und Resorption gesehen. Aus den Versuchen geht hervor, daß die Resorption zwar eine verhältnismäßig gute ist, gleichgültig, ob das Chloroform unverdünnt oder in Öl gelöst den Tieren injiziert wird, daß aber die Resorption, wenigstens beim Warmblüter, nicht so schnell vor sich geht, daß mit Sicherheit Narkose erzielt werden kann. Es ist anzunehmen, daß die Ausscheidung des Chloroforms durch die Lungen rascher stattfindet als die Resorption, sodaß eine hinreichende Konzentration von Chloroform im Blute und im Nervensystem nicht erreicht werden kann. Daraufhin abzielende Versuche von Lindsay und Noël Paton<sup>12)</sup> beweisen dies auch.

Ähnlich verhält es sich mit der Resorption von der Schleimhaut des Magens aus. Eine Resorption findet natürlicherweise mit Sicherheit statt, aber sie scheint mit der Ausscheidung doch nicht gleichen Schritt zu halten, sodaß Versuche zur Feststellung, ob sich auf diese Weise Narkose erzeugen lasse, im allgemeinen fehlgeschlagen sind. Nur Lenz<sup>13)</sup> behauptet, daß bei Kälbern durch 2 Drachmen Chloroform (7,5 g) Narkose hervorgerufen würde. Für das Zustandekommen anderweitiger Vergiftungserscheinungen (degenerative Prozesse in der Leber und anderen parenchymatösen Organen) war die Resorption

<sup>1)</sup> W. Filehne, Arch. int. de. Pharmacodyn. et de Thérap. **7**, 133 (1900).

<sup>2)</sup> H. Nothnagel, Berl. klin. Wochenschr. 1866, S. 31.

<sup>3)</sup> K. Gading, Inaug.-Diss. Berlin 1879.

<sup>4)</sup> Dujardin-Beaumetz, Gaz. hebdom. de méd. **21**, 338 (1878).

<sup>5)</sup> L. Tóth, Pest. medic.-chirurg. Presse 1887, zit. nach J. F. Heymans u. D. Debuck (s. d.).

<sup>6)</sup> Ch. Bouchard, Gaz. hebdom. de méd. et de Chir. Nr. **7**, 104 (1884).

<sup>7)</sup> E. Ungar, Vierteljahrsschr. f. gerichtl. Med. u. öffentl. Sanitätswesen **46**, 67 (1887).

<sup>8)</sup> Fr. Strassmann, Virchows Archiv **115**, 1 (1888).

<sup>9)</sup> R. Ostertag, Virchows Archiv **118**, 250 (1889).

<sup>10)</sup> Balzer u. Klumpke, Bull. médic. 1888, Nr. 89, zit. nach Heymans, J. F. u. Debuck, D. I. c.

<sup>11)</sup> J. F. Heymans u. D. Debuck, Arch. intern. d. Pharmacodyn. et d. thérap. **1**, 1 (1895).

<sup>12)</sup> D. E. Lindsay u. D. Noël Paton, Proc. of the Royal Soc. of Edinburgh **28**, 497 (1910).

<sup>13)</sup> Lenz, Inaug.-Diss. Dorpat 1853.

von der Magenschleimhaut aus groß genug. Lindsay und Noël Paton (l. c.) stellten fest, daß bei Einverleibung des Chloroforms per os das Maximum der Konzentration im Blut erst nach mehreren Stunden erreicht wird, und daß, wenn überhaupt eine Anaesthetie zustande kommen soll, sehr große Gaben verabfolgt werden müssen.

Ob die Resorption von der Mastdarmschleimhaut eine bessere ist als von der des Magens, läßt sich aus der Tatsache allein, daß man sowohl durch Chloroformdämpfe, wie durch in Öl gelöstes Chloroform Narkose bei Tieren erzielen kann, nicht ohne weiteres ableiten. Denn die Möglichkeit, Narkose rektal zu erzielen, könnte auch damit im Zusammenhang stehen, daß die Resorptionswege vom Mastdarm aus andere sind. Ein Teil des resorbierten Chloroforms wird bekanntlich durch die Venae hämorrhoidales unmittelbar der V. iliaca und von da aus der V. cava inf., also mit Umgehung des Pfortadersystems und damit der Leber zugeführt. Dadurch wird der Übertritt des Chloroforms in den großen Blutkreislauf gefördert und seine Zufuhr zum Zentralnervensystem in einer für die Narkose hinreichenden Konzentration erleichtert. So konnten Legueu, Morel und Verliac<sup>1)</sup> durch Chloroformdämpfe bei Kaninchen, Katzen und Hunden eine oberflächliche Narkose, allerdings nur unter starker, lokaler Reizung der Mastdarmschleimhaut erzielen. Dupont und Gautrelet<sup>2)</sup> scheinen diese Reizung vermieden und doch in 10 Minuten Narkose herbeigeführt zu haben dadurch, daß sie ein Chloroformluftgemisch von 1 g Chloroform auf 1 l Luft unter einem Druck von 2,5 cm Quecksilber per anum einführten.

Die zuverlässigste Resorption läßt sich natürlicherweise durch unmittelbare Einspritzung des Chloroforms in die Gefäße herbeiführen. Es versteht sich von selbst, daß unverdünntes Chloroform nicht in die Gefäße eingespritzt werden kann, ohne daß das Blut schwere Veränderungen erleidet. Es müssen, wenn eine Resorption, d. h. ein Übergang des Chloroforms in den allgemeinen Kreislauf stattfinden soll, verdünnte Chloroformlösungen eingespritzt werden. In neuester Zeit hat Burkhardt<sup>3)</sup> das Chloroform (und den Äther) in physiologischer Kochsalzlösung Kaninchen, Katzen und Hunden und schließlich auch dem Menschen intravenös infundiert und bei passender Konzentration und Menge der Chloroformkochsalzlösung das Blut an Chloroform so anreichern können, daß trotz der dauernden und sehr erheblichen Ausscheidungen durch die Lunge eine Blutkonzentration erreicht wurde, die einen für die Narkose des Gehirns genügenden Übertritt in das Zentralnervensystem gestattete. (Zahlenmäßige Angaben bei Nervensystem).

An Bedeutung überragt die Resorption durch das Epithel der Lunge alle anderen Resorptionswege, da ja die Anwendung des Chloroforms per inhalationem auch praktisch von größter Wichtigkeit ist. Das Wesentliche ist bereits in der allgemeinen Einleitung zum Abschnitt Inhalationsanästhetica gesagt worden, es sei darauf verwiesen. Kurz zusammengefaßt sei hier nochmals hervorgehoben, daß die Lungenoberfläche sowohl Resorptions- wie Ausscheidungsorgan ist. Die Größe der Resorption ist abhängig von dem Partialdruck des Chloroforms in der Einatemungsluft, dem Bindungsvermögen des Blutes, der Organe für das Narkoticum und der Größe der Ausscheidung. Die Größe der Resorption wird gemessen an dem Unterschied des Gehaltes der Ein- und der Ausatemungsluft. Es sind hauptsächlich die Schüler Gepperts, die sich

<sup>1)</sup> F. Legueu, L. Morel, H. Verliac, Compt. rend. de la Soc. de Biol. **66** (1909).

<sup>2)</sup> V. Dupont u. J. Gautrelet, Compt. rend. de l'Acad. des Sc. **154**, 719 (1912).

<sup>3)</sup> L. Burkhardt, Archiv f. experim. Pathol. u. Pharmakol. **61**, 323 (1909).



mit diesem Gebiet beschäftigt haben. Sie fanden, daß kaum nach einer Stunde bei einem bestimmten Partialdruck des Chloroforms in der Einatemungsluft der Versuchstiere ein gewisser Ausgleich zwischen Ein- und Ausatemungsluft stattgefunden hatte. Es fand also während dieser Zeit dauernd eine Resorption des Narkoticums in den Lungen statt. Dunker<sup>1)</sup> und Hölscher<sup>2)</sup> geben für die Resorptionsgröße folgende Zahlen an: Schon nach 10 Minuten ist ein hoher Grad der Absättigung erreicht. So stellte Dunker fest, daß bei Einatmung eines 1,4% Chloroformluftgemisches nach 10 Minuten in der Expirationsluft 1,12 Vol.-% Chloroform vorhanden seien, daß also 81% der bei dem vorhandenen Partialdruck möglichen Absättigung des Organismus für Chloroform erreicht war; nach 49 Minuten betrug der Absättigungsgrad 91 und nach 60 Minuten 94%. Bei Einatmung von 0,6% Chloroform war der Prozentgehalt der Ein- und Ausatemungsluft nach  $2\frac{1}{4}$ — $2\frac{3}{4}$  Stunden 0,57—0,60, aber schon nach  $\frac{1}{2}$ — $\frac{3}{4}$  Stunde war eine Absättigung von 74—95% erreicht. Bei Einatmung von 0,92% waren ähnliche Prozentzahlen vorhanden.

Tabelle.

0,6% Chlf. in der Einatemungsluft Gehalt der Expirationsluft an		0,92 Vol.% Chlf. in der Einatemungsluft Gehalt der Expirationsluft an	
% nach $\frac{1}{2}$ — $\frac{3}{4}$ Std.	% nach $2\frac{1}{4}$ Std.	% nach $\frac{1}{2}$ — $\frac{3}{4}$ Std.	% nach $2\frac{1}{4}$ Std.
74	98	88	97
95	100	85	100
90	95	83	96
93	100	80	95
84	98		
81	98		

Tabelle (Hölschersche Versuche).

Versuchstier	Vol.-% der Inspirationsluft	Vol.-% der Expirationsluft	Dauer der Einatmung
Kaninchen	0,88—1,0	—	40 Min.
Hund	0,92—1,03	0,98	35 „
Hund	0,86—0,98	0,80	35 „
Hund	0,86—0,94	0,83—0,77	60 „

Auch Günter<sup>3)</sup> zeigte, daß die Absorption nach 1 Stunde noch nicht beendet ist. Zu ähnlichen Ergebnissen scheint Harcourt<sup>4)</sup> zu kommen. Tissot<sup>5)</sup> zeigte durch seine Versuche, daß die Absorption sogar erst nach 5—8 Stunden für einen bestimmten Partialdruck des Chloroforms beendet ist. Im Gegensatz dazu kommt Collingwood<sup>6)</sup> zu dem Ergebnis, daß bei Zufuhr von 1,3% Chloroform in der Einatemungsluft bei Katzen 45—90 Minuten nach Eintritt der Anaesthetie eine weitere Aufnahme von Chloroform nicht mehr nachzuweisen ist. Wenn damit eine Sättigung des Tierkörpers für diesen Chloroformgehalt erreicht ist, so genügen dann sehr geringe Konzentrationen, nach 5 Stunden nur noch 0,5% Chloroform, um den Verlust der Ausscheidung zu decken. Auch

<sup>1)</sup> G. Dunker, Inaug.-Diss. Gießen 1907.

<sup>2)</sup> Fr. Hölscher, Inaug.-Diss. Gießen 1906.

<sup>3)</sup> E. Günter, Inaug.-Diss. Gießen 1906.

<sup>4)</sup> A. V. Harcourt, 1905 II. 187 zit. nach H. H. Meyer u. Gottlieb, Experimentelle Pharmakologie, 3. Aufl. Berlin u. Wien 1914.

<sup>5)</sup> J. Tissot, Compt. rend. de la Soc. de Biol. **60**, 195 (1906).

<sup>6)</sup> B. J. Collingwood, Journ. of Physiol. **32**, 28 (1905).

Lehmann und Hasegawa<sup>1)</sup> haben die Resorption experimentell verfolgt. Beim Menschen ist sie in der ersten Zeit der Einatmung am größten. Nach einer halben Stunde beträgt sie 74—80% der Gesamtmenge, die bei einem bestimmten Partialdruck des Chloroforms in der Einatemluft erreicht werden kann, hernach nimmt sie nur noch um weitere 10% zu. Beim Tier ist sie etwas geringer und beträgt anfangs 27—30%, am Ende der zweiten Stunde weitere 20%, nach der dritten Stunde weitere 10%.

**Verteilung im Organismus. Gehalt der einzelnen Organe an Chloroform.** Nach der Resorption des Chloroforms, also nach seinem Übertritt in das Blut, reichert sich dieses an Chloroform allmählich an. Die analytischen Untersuchungen des Blutes wurden für gewöhnlich bei Aufnahme des Chloroforms per inhalationem an Warmblütern vorgenommen, und zwar meistens im Augenblick des Eintrittes der Narkose oder des Todes oder, wenn nach Ablauf einer bestimmten Zeit bei Einatmung dosierter Chloroformluftgemische ein gewisser Ausgleich zwischen Einatemungs- und Ausatemungsluft stattgefunden hatte, mit anderen Worten, wenn eine gewisse Absättigung des Organismus an Chloroform vorhanden war.

Derartige Untersuchungen stammen in großer Zahl von Geppert und seinen Schülern<sup>2)</sup>, was besonders betont werden muß, da für gewöhnlich nur die allerdings ebenfalls sehr eingehenden Untersuchungen Nicloux' angeführt werden. Hölscher<sup>3)</sup> fand bei Hunden und Kaninchen, daß bei Einatmung eines 0,88—1 Vol.-% Chloroformluftgemisches nach 35—60 Minuten der Gehalt des Blutes an Chloroform 31,9—38,7 mg auf 100 ccm betrug. Günter<sup>4)</sup> fand nach einer Stunde, als allerdings der Organismus für einen bestimmten Partialdruck des Chloroforms in der Einatemluft (0,81—0,85%) noch nicht völlig (erst zu 77%) abgesättigt war, einen Chloroformgehalt von 27,6—31,4 mg auf 100 ccm Blut. Gumtow<sup>5)</sup> stellte unter etwa gleichen Bedingungen fest, daß bei einer Einatmung eines 0,62% Chloroformluftgemisches beim Hund und Kaninchen 33,3—33,6 mg, und bei Einatmung von 0,51% Chloroform im Blut von Hunden 32,8—47 mg zu finden waren. Nicloux<sup>6)</sup> analysierte bei Hunden im Augenblick der Anaesthetie — es scheint sich dabei um eine sehr tiefe Narkose gehandelt zu haben — in 100 ccm Blut durchschnittlich 50 mg Chloroform. In einigen Versuchen etwas mehr, bis 59 mg, in anderen etwas weniger. Ähnliche Angaben finden sich bei Gréhant und Quinquaud<sup>7)</sup>.

Nach Mansion und Tissot<sup>8)</sup> enthielt das arterielle Blut des Hundes im Augenblick des Eintrittes der Narkose 31,7—43 mg, meistens 35 mg Chloroform. In einem anderen Versuch, in dem der Versuchshund ein Chloroformluftgemisch von 4 g auf 100 l Luft einatmete, enthielt das arterielle Blut 1 Stunde 42 Minuten nach Beginn der Inhalation 27 mg Chloroform auf 100 ccm Blut.

In weiteren Versuchen weist Tissot<sup>9)</sup> ganz richtig darauf hin, daß der Eintritt der Narkose nicht notwendigerweise mit einem bestimmten Chloroformgehalt des Blutes in Zusammenhang stehen muß. Bei schneller, in drei bis vier Minuten eintretender Anaesthetie wurden 70—80 mg Chloroform ge-

<sup>1)</sup> K. B. Lehmann u. Hasegawa, Archiv f. Hyg. **72**, 327 (1911).

<sup>2)</sup> A. H. Geppert, Zahlreiche Dissertationen seiner Schüler aus Gießen.

<sup>3)</sup> Fr. Hölscher, Inaug.-Diss. Gießen 1906.

<sup>4)</sup> E. Günter, Inaug.-Diss. Gießen 1906.

<sup>5)</sup> Gumtow, Inaug.-Diss. Gießen 1904.

<sup>6)</sup> M. Nicloux, Compt. rend. de l'Acad. des Sc. **142**, 303 (1906).

<sup>7)</sup> Gréhant u. Quinquaud, Compt. rend. de l'Acad. des Sc. **97**, 753 (1883).

<sup>8)</sup> J. Mansion u. J. Tissot, Compt. rend. de la Soc. de Biol. **60**, 241 (1906).

<sup>9)</sup> J. Tissot, Compt. rend. de l'Acad. des Sc. **142**, 234 (1906).

funden, und je langsamer die Narkose verläuft, desto geringer war der Chloroformgehalt des Blutes bei Eintritt der Anaesthetie. Bei mittlerer Geschwindigkeit, wenn das Tier in 5—8 Minuten anaesthetisch wurde, betrug der Chloroformgehalt des arteriellen Blutes 43—45 mg und bei sehr verlangsamtem Narkoseverlauf sogar nur 34—35 mg. Diese Unterschiede lassen sich dadurch leicht erklären, daß nur bei langsamer Anaesthetie ein schrittweiser Ausgleich zwischen Blut und Organen (Gehirn) stattfindet. Bei schnellerem Eintritt der Anaesthetie aber ist ein derartiger Ausgleich zwischen Blut und Gehirn noch nicht vollzogen. Diese Verhältnisse entsprechen jedoch zweifellos den tatsächlichen Verhältnissen bei der Narkose des Menschen, bei der ja in etwa 10 Minuten die Anaesthetie eintreten muß, und eine langsame Absättigung des Organismus für einen bestimmten, sich nicht ändernden Partialdruck des Chloroforms in der Einatemungsluft nicht abgewartet werden kann (Kochmann<sup>1)</sup>). Der Chloroformgehalt des Blutes hängt außer von dem Prozentgehalt der Einatemungsluft an Chloroform von der Größe der Lungenventilation und der Schnelligkeit des Blutumlaufs ab. Nach Buckmaster und Gardner<sup>2)</sup> beträgt der Gehalt des arteriellen Blutes von Katzen, beim Verschwinden des Konjunktivalreflexes entnommen, an Chloroform 14—31,0 mg in 100 g Blut. Lindsay und Noël Paton<sup>3)</sup> fanden in der Anaesthetie beim Kaninchen einen Chloroformgehalt von 30—40 mg auf 100 ccm Blut. Storm van Leeuwen<sup>4)</sup> hat zahlreiche Versuche über den Chloroformgehalt des Blutes angestellt, den er mit dem Verschwinden gewisser Reflexe in Parallele setzt. Die folgende Tabelle gibt darüber Aufschluß.

Tabelle II.

## Chloroformgehalt des Blutes in Gewichtsprozenten.

1. Homolateraler Beugereflex bei starkem Einzelinduktionsschlag verschwunden (dekapierte Katze) . . . . .	0,0185%
2. Dasselbe bei Doppelinduktionsschlag (dekapierte Katze) . . . . .	0,023 %
3. Narkosestarre bei der Katze verschwunden . . . . .	0,028 %
4. Narkosestoß beim Rückenmarkshund verschwunden . . . . .	0,029 %
5. Kratzreflex beim Rückenmarkshund verschwunden . . . . .	0,031 %
6. Homolateraler Beugereflex bei der intakten Katze nach faradischem Reiz verschwunden . . . . .	0,032 %
7. Homolateraler Beugereflex beim Rückenmarkshund verschwunden . . . . .	0,034 %
8. Narkoselaufbewegungen bei der Katze verschwunden . . . . .	0,036 %
9. Atemstillstand bei jungen Hunden (venöses Blut) . . . . .	0,037 %
10. Homolateraler Beugereflex beim normalen Hund (faradische Reizung) verschwunden . . . . .	0,056 %
11. Erwachsener Hund, Atemstillstand (arterielles Blut) ca. . . . .	0,06—0,07%

Jedenfalls ergibt sich aus den Versuchen Tissots die praktisch und theoretisch wichtige Folge, daß die Bestimmung des Chloroformgehaltes im Blute im Augenblick des Eintrittes der Anaesthetie bei den verschiedenen Autoren ganz verschiedene Ergebnisse zeitigen muß, wenn den einzelnen Faktoren nicht Rechnung getragen wird, die den Übertritt des Chloroforms ins Blut und den Ausgleich zwischen Blut und Organen zeitlich beeinflussen. Vergleichbar wür-

<sup>1)</sup> M. Kochmann, Deutsche med. Wochenschr. 1912 1589.

<sup>2)</sup> G. A. Buckmaster u. J. A. Gardner, Proc. Royal Soc. London **78** B., 414 (1906); **79** B., 309 (1907).

<sup>3)</sup> D. E. Lindsay u. D. Noël Paton, Proc. of the Royal Soc. of Edinburgh **28**, 497 (1910).

<sup>4)</sup> W. Storm Van Leeuwen, Archiv f. d. ges. Physiol. **154**, 307 (1913); **159**, 291 (1914); **165**, 84 (1916); **165**, 594 (1916).



den nur Werte sein, die, wie in den Versuchen der Schüler Gepperts, bei einem bestimmten Chloroformgehalt der Einatemungsluft nach einer befristeten Zeit bei einem wohldefinierten Absättigungsgrade des Organismus für Chloroform gefunden werden.

Für die Beziehungen zwischen dem Chloroformgehalt des Blutes und dem Eintritt des Todes sind dieselben Versuchsbedingungen maßgebend wie für die Beziehungen des Blutgehaltes zu dem Eintritt der Narkose. Auch hier werden bei langsamer Narkose mit dosierten Chloroformluftgemischen Minimalwerte im Blute vorhanden sein, und um so größere Werte, je schneller die Narkose und der Tod eintreten. Das ergibt sich aus den Zahlen, die Nicloux<sup>1)</sup> und Tissot<sup>2)</sup> in ihren Versuchen gefunden haben. Nicloux zeigt, daß das arterielle Blut 60—70 mg Chloroform enthält. Im einzelnen sind die Zahlen folgendermaßen.

Tabelle.

Versuchstier	Zeit nach Beginn der CHCl <sub>3</sub> -Einatmung	CHCl <sub>3</sub> im Augenblick des Todes in 100 g Blut	Zeit bis zum Eintritt der Narkose
14 kg	30 Min.	70	4 Min.
12 „	33 „	60,5	15 „
14 „	84 „	64,0	18 „
10 „	50 „	69,5	2 „

In den Versuchen, in denen die Anaesthetie sehr schnell eingetreten ist, beträgt der Gehalt des Blutes an Chloroform beim Tode 70 mg, in den beiden anderen Versuchen bei langsamerem Zustandekommen der Anaesthetie nur 60 und 64 mg. Tissot findet noch unregelmäßigere Zahlen: 50,5 mg im Augenblick des Herzstillstandes, 79,6 mg bei Eintritt des Todes und 50,7—105 mg bei langsamem Chloroformieren. Buckmaster und Gardner geben 40, 61, 69 mg Chloroform als Gehalt des Blutes beim Eintritt des Todes an (Katze).

Zweifellos wäre es auch hier notwendig, die Versuche unter den gleichen Vorsichtsmaßregeln zu wiederholen, wie sie für die gleichen Bestimmungen des Chloroformgehaltes des Blutes bei Eintritt der Anaesthetie gefordert wurden.

Auch über das Verhältnis des Chloroformgehaltes des arteriellen und venösen Blutes sind zahlreiche Versuche angestellt worden. Pohl<sup>3)</sup> fand im venösen Blut des rechten Ventrikels bei einem 13 kg schweren Hunde 5,8 mg, im arteriellen Blut des linken 27 mg, bei einem 32 kg schweren Hunde nach Atemstillstand im Blut des rechten Ventrikels 42 mg, im linken 58 mg. Auch Nicloux<sup>4)</sup> macht auf den Unterschied des Chloroformgehaltes des venösen und arteriellen Blutes aufmerksam. Im Augenblick des Todes findet er nach massiven Dosen von Chloroform 41,5 und 42 mg in 100 g Blut und Tissot (l. c.) stellt fest, daß sich bei Beginn einer tödlichen Synkope 43,5—57,5 mg Chloroform im venösen Blute vorfinden.

Bei genügend langer Einatmung eines dosierten Chloroformluftgemisches dürfte ein Unterschied bei Absättigung des Organismus für einen bestimmten Partialdruck des Narkoticums eigentlich überhaupt nicht vorhanden sein; oder wenn man einen solchen finden würde, wäre dies der Ausdruck einer Zersetzung des Chloroforms in den Geweben.

<sup>1)</sup> M. Nicloux, Les anesthésiques généraux au point de vue chimicophysiologique. Paris 1908.

<sup>2)</sup> J. Tissot, Compt. rend. de la Soc. de Biol. **60**, 195 u. 266 (1906). — Journ. de physiol. et de pathol. gén. **8**, 442 (1906).

<sup>3)</sup> J. Pohl, Archiv f. experim. Pathol. u. Pharmakol. **28**, 239 (1891).

<sup>4)</sup> M. Nicloux, Compt. rend de la Soc. de Biol. **60**, 248 (1906).

Über die Verteilung des Chloroforms im Blut zwischen Plasma und Blutkörperchen hat zuerst Pohl<sup>1)</sup> Versuche angestellt. Er fand, daß das Chloroform vorwiegend an die morphotischen Bestandteile, also an die roten Blutkörperchen, gebunden ist, und zwar enthielt das Plasma bzw. Serum 0,008% Chloroform, die Blutkörperchen etwa 0,032%, also viermal mehr als das Serum. In anderen Versuchen war das Verhältnis kleiner, es enthielten die roten Blutkörperchen nur 2,5—2,6 mal mehr Chloroform als das Plasma. Schon Schmiedeberg<sup>2)</sup> hatte vermutet, daß die roten Blutkörperchen zur Chloroformbindung in einem gewissen Verhältnis ständen und hatte auch wohl schon dem Protagon einen besonderen Einfluß zugeschrieben. Pohl bewies nun, daß es die ätherlöslichen Fettsubstanzen der roten Blutkörperchen sind (Lecithin, Cholesterin), von denen das Chloroform absorbiert wird. Das Hämoglobin konnte er als Träger der Bindung ausschließen. Buckmaster und Gardner (l. c.) und Nicloux (l. c.) bestätigten die Versuche Pohls durch die Feststellung, daß die Erythrocyten mehr Chloroform fixieren als das Plasma. Quantitativ sind wesentliche Unterschiede vorhanden. Nicloux stellte fest, daß von einer bestimmten im Blut befindlichen Menge Chloroform 85—90% von den roten Blutkörperchen und 10—15% vom Plasma zurückgehalten werden, daß also die roten Blutkörperchen 7—9 mal mehr Chloroform enthalten als das Plasma. Zu ähnlichen Ergebnissen kommen Apitz und Kochmann<sup>3)</sup>, indem sie nach Zusatz von ungefähr 0,2—0,3% Chloroform zu einer Aufschwemmung von Rindererythrocyten in Kochsalzlösung einen durchschnittlichen Quotienten von 6—7:1 finden.

Über die größtmögliche Aufnahmefähigkeit des Blutes für Chloroform — das sei schon an dieser Stelle erwähnt — sind Versuche von Schmiedeberg<sup>4)</sup>, Roaf und Moore<sup>5)</sup>, Pohl<sup>6)</sup> vorhanden. Die Untersucher kommen zu dem Ergebnis, daß das Absorptionsvermögen des Blutes *in vitro* viel größer ist als der Sättigungsgrad des Blutes *in vivo*, selbst beim Eintritt des Todes. Pohl macht darauf aufmerksam, daß sogar das Serum allein *in vitro* mehr Chloroform binden könne als die Menge, die in tiefer Anaesthesie im Gesamtblut gefunden wird. Anders verhält es sich mit dem Absorptionsvermögen für einen bestimmten Partialdruck, denn Tissot findet bei Einatmung eines Chloroformluftgemisches von 8 g auf 100 l Luft 90 mg in 100 ccm Blut und bei Versuchen *in vitro*, bei denen 75 Minuten lang ein Chloroformluftgemisch derselben Konzentration durch Blut von 38° durchgeleitet wurde, 88,4 mg.

Über das Ergebnis der Untersuchungen, die sich damit beschäftigen, den Chloroformgehalt der Organe während der Anaesthesie und im Augenblick des Todes, also die sog. Verteilung des Giftes im Organismus und damit die spezifische Affinität des Chloroforms zu den verschiedenen Organen festzustellen, gibt folgende Tabelle Auskunft (S. 160).

Es stehen sich somit zwei Ansichten scharf gegenüber: Die Schüler Geyers kommen zu dem Ergebnis, daß bei Einatmung eines dosierten Chloroformluftgemisches bis zur fast vollkommenen Absättigung des Organismus alle Organe, mit Ausnahme der Muskeln vielleicht, ziemlich gleich viel Chloroform enthalten. Auch Muskens<sup>7)</sup> findet im Gehirn und in der Leber gleichviel Chloroform,

<sup>1)</sup> J. Pohl, l. c.

<sup>2)</sup> O. Schmiedeberg, Inaug. Diss. Dorpat 1869.

<sup>3)</sup> G. Apitz u. M. Kochmann, Arch. f. exp. Path. u. Pharm. 87, 226 (1920).

<sup>4)</sup> l. c.

<sup>5)</sup> l. c.

<sup>6)</sup> l. c.

<sup>7)</sup> Muskens a. L., Diss. Utrecht 1909.

nur im pararenalen und abdominalen Fettgewebe ungleich mehr. Allerdings waren die Tiere vorher besonders fettreich gemacht worden. Die anderen Untersucher finden, daß eine ungleichmäßige Verteilung vorhanden ist. Die Versuchsbedingungen sind andere. Es wird sehr schnelle Narkose hervorgebracht mit massiven Gaben von Chloroform, die nicht immer dosiert sind. Aus den Versuchen wird der Schluß gezogen, daß sich das Chloroform besonders in den Organen anreichert, die, wie das Gehirn und z. T. auch die Leber, eine große Menge von Lipoiden enthalten. Zur Stütze dieser Ansicht zeigt Nicloux<sup>1)</sup>, daß das Chloroform im Gehirn sich in der Weise verteilt, daß in der weißen Substanz des Gehirns mehr Chloroform gefunden wird als in der grauen Substanz, und daß der Gehalt proportional ist der Menge von Lipoiden, die sich mit Chloroform extrahieren lassen.

Tabelle.

Graue Substanz	Weißer Substanz
51,0 mg %	61,0 mg %
39,0	65,5
38,5	71,0
37,5	60,0
38,0	60,0

Auch Lapique<sup>2)</sup> bezieht den hohen Gehalt des verlängerten Marks auf den höheren Myelingeht.

Aus diesen Versuchen ergibt sich mit Gewißheit eigentlich nur, daß, was auch schon Pohl gesagt hat, zu gewissen Zeiten der Narkose das Gehirn mehr Chloroform enthält als das Blut. Aus dieser Beobachtung und der Tatsache, daß sich Chloroform in Lipoiden außerordentlich leicht löst, ist der Schluß gezogen worden, daß eine Verteilung im Organismus proportional dem Lipoidgehalt der Organe stattfindet. Die Schlußfolgerung ist nicht ohne weiteres zwingend, denn es können gerade Stadien einer Narkose bei der Untersuchung erfaßt worden sein, bei denen durch verminderte Zufuhr von Chloroform in der Einatemungsluft der Chloroformgehalt des Blutes sich allmählich verminderte, während das Hirn noch reich an Chloroform war und der Ausgleich zwischen Hirn und Blut noch nicht stattgefunden hatte. Es ist wahrscheinlich, daß solche Verhältnisse obgewaltet haben, da sowohl von Pohl, wie von Nicloux im Anfang mit außerordentlich starken Konzentrationen narkotisiert worden ist und später die Narkose mit geringeren Mengen unterhalten wurde. Ich glaube, daß die Versuche, die die Verteilung des Chloroforms im Organismus aufhellen wollen, wieder aufgenommen werden müßten in Anlehnung an die Versuche der Schüler Gepperts: Narkose mit dosierten Chloroformluftgemischen bis zur völligen Absättigung des Organismus für einen bestimmten Partiardruck.

Mit der Frage, ob Chloroform von der Mutter auf den Fötus übergehen kann, haben sich mehrere Untersucher beschäftigt. Schon Zweifel<sup>3)</sup> stellte fest, daß ein Übergang von Chloroform in die Placenta stattfindet. Van den Berg<sup>4)</sup> wies nach, daß Chloroform in das kindliche Blut übergeht. Er konnte beim Menschen nachweisen, daß in einem Fall in 100 cem des kindlichen Blutes

<sup>1)</sup> M. Nicloux mit Frison, *Compt. rend. de la Soc. de Biol.* **62**, 1153 (1907).

<sup>2)</sup> Lapique, *Compt. rend. de la Soc. de Biol.* **60**, 203 (1906).

<sup>3)</sup> P. Zweifel, *Archiv f. Gynäkologie* **12**, 235 (1877).

<sup>4)</sup> G. A. Van den Berg, *Diss. Utrecht* 1904.



Tierart	% Gehalt der		Narkosen-		Blut		Gehirn	Verläng. Mark
	Einatm.-	Ausatm.- Luft	Tiefe	Dauer	arteriell.	venöses		
Kaninchen	0,62				33,5		37,5	
"	0,51				33,6		29,0	
"	0,81—	0,65—		65'	29,0			
"	0,85	0,75						
"	0,88—			40'	36,1		32,0	
"	1,0						22,2	
Hund	0,62				33,6			
"	0,62				33,3			
"	0,51				38,4			
"	0,51				47,0		43,3	
"					32,8		32,2	
"	0,81—	0,66						
"	0,85				30,1			
"	0,85	0,69			27,6			
"	0,81	0,67—			31,4			
"	0,85	0,71						
"	0,81	0,68—			30,4			
"	0,85	0,70						
"	0,92—	0,98		35'	38,7		33,4	
"	1,03							
"	0,86—	0,80		35'	32,7		29,1	
"	0,98							
"	0,82—	0,83—		60'	31,9		30,0	
"	0,94	0,77						
"	0,8		Anaesthesie		31,7—		23,1—	28,9—
"			"		43,0		30,2	44,4
"			"		35,0		27,0	30,0
"			"		46,2		32,0	48,0
"			"		39,4		29,2	37,6
"			"		35,4		25,0	31,2
"			"		31,7		23,1	29,7
"			"		38,3		30,1	44,4
"			Tod		79,6		56,0	
"			"		56,5	51,7 51,7	48,3	
"			"		105,2	57,3 76,0	67,7	
"			"		77,1	47,5 47,7	64,8	
"			"		60,0	46,5 53,4	57,1	
"			"		60,3	60,3 42,7	48,6	
"			"		50,7		48,7	
"				30'		52,5	59,0	
"				30'	70,0		55,5	85,0
"				84'	64,0		54,5	79,5
"				30'—50'		49,0	46,0	75,0
"								
"					15,0		41,8	
"					43,0		36,0	
"					62,0			
"					37,0	21,9		
Hund (jung)					44,0—	34,0—		60,0—
"					53,0	38,0		73,0
Katze			Anaesthesie		14,0—			
"			Tod		27,6			
"					40,0			
"	bis 5%		Anaesthesie		14,0—			
"			Tod		27,6			
"					40,0			

Rückenmark	Leber	Niere	Milz	Herz	Muskel	Fett		Zerebrospinalflüssigkeit	Untersucher
	31,3 27,7								Gumtow
									" Günter
						abdom.			Hölscher
	37,5 40,8 33,28 31,68				25,76 28,8 30,6	153,0	200,0		Muskens Gumtow
									"
									"
									"
	28,0 27,0								" Günter
		30,5							"
		29,0							"
									Hölscher
									"
									"
	23,3				23,5				Tissot
									"
									"
									"
									"
									"
									"
									"
									"
	25,8 47,0		33,5		27,9 59,0	20,6 49,0			"
83,0	50,5	46,5	38,0	41,0	21,5	Nieren-			Nieloux
80,5	52,5	46,0	31,5	39,5	24,5	Subcutan	Netzfett	fett	"
	48,5	39,0	31,0	39,0		37,5	68,0	132,0	"
						{10,0—	68,5	87,5	"
						{26,5			"
								9—11	Sicard
									Pohl
									"
									"
49,0— 57,0		37,0— 54,0		43,0— 50,0					Storm van Leeuwen
									Pohl
									"
									Buckmaster und Gardner
									"

7 mg Chloroform, in einem anderen 4,6 mg vorhanden waren. Nicloux<sup>1)</sup> stellte Versuche an Meerschweinchen an und fand, daß sich im Fötus Chloroform quantitativ bestimmen lasse. Die Tabelle gibt Aufschluß darüber.

Tabelle.

	I. Versuch		II. Versuch		III. Versuch		IV. Versuch		V. Versuch	
	Blut	Leber	Blut	Leber	Blut	Leber	Blut	Leber	Blut	Leber
Mutter		12,1	30,0	21,5	11,75	49,5	22,0	47,5	17,5	36,0
Fötus		7,8	10,0	34,5	12,5	63,0	14,0	30,0	14,0	57,5

Bemerkenswert an diesen Zahlen ist der verhältnismäßig hohe Gehalt des fötalen Lebergewebes an Chloroform.

Whipple<sup>2)</sup> stellte fest, daß protrahierte Chloroformnarkosen trächtiger Hündinnen bei den Föten und den neugeborenen Jungen keine Leberveränderungen wie bei den Muttertieren hervorrufen, daß aber der Chloroformgehalt der Organe der Föten nahezu ebenso groß ist wie der des Muttertieres.

Ausscheidung: Wenn die Resorption des Chloroforms beendet ist und eine weitere Zufuhr gar nicht mehr oder nicht mehr in dem gleichen Maße stattfindet, so beginnt alsbald die Ausscheidung einzusetzen. Die Organe geben ihr Chloroform an das Blut ab, und aus dem Blut tritt das Chloroform zum weitaus größten Teil durch die Lungen in die Expirationsluft über. Sehr eingehend sind diese Verhältnisse wiederum bei der Aufnahme des Chloroforms per inhalationem untersucht worden. Zunächst stellte Nicloux<sup>3)</sup> fest, daß der Chloroformgehalt des Blutes nach Aufhören der Chloroformzufuhr sich graduell vermindert und dasselbe nach 7 Stunden fast frei von Chloroform in meßbaren Mengen sei.

Tabelle.

Zeit nach Beendigung der Narkose	I	II	III	IV	V
0 Min.	50,0	54,0	57,0	58,5	59,5
5 "	23,0	25,5	28,0		
15 "	14,5	20,5	22,5		
30 "	10,0	18,0	18,0	24,0	23,0
60 "		13,5	12,5	18,0	16,0
120 "			7,5		
150 "				7,5	
180 "					7,5
420 "					1,5

Tissot (l. c.) und Nicloux zeigten, daß während der Ausscheidung das venöse Blut mehr Chloroform enthält als das arterielle, woraus sich ergibt, daß die Organe fortgesetzt Chloroform abgeben. Lehmann und Hasegawa<sup>4)</sup> geben an, daß für den Menschen die Ausscheidungsgröße des Chloroforms durch die Lungen nach Aufnahme per inhalationem bis 90% betragen könne. Die Ausscheidung durch die Lungen läßt sich am einwandfreiesten quantitativ verfolgen, wenn das Chloroform subkutan oder intravenös beigebracht wurde. Cushny<sup>5)</sup> fand an der Katze, daß nach intravenöser Injektion von 0,32 g Chloroform in 40 ccm Kochsalzlösung 87% = 0,281 g in der Ausatemungsluft wiederge-

<sup>1)</sup> M. Nicloux, Compt. rend. de la Soc. de Biol. **60**, 373 (1906).

<sup>2)</sup> G. H. Whipple, Journ. of experim. Med. **15**, 246 (1912).

<sup>3)</sup> M. Nicloux, Les anesthésiques généraux. Paris 1908, S. 32.

<sup>4)</sup> K. B. Lehmann u. Hasegawa, Archiv f. Hyg. **72**, 327 (1911).

<sup>5)</sup> A. R. Cushny, Journ. of Physiol. **40**, 17 (1910).



funden werden, und Burkhardt<sup>1)</sup> stellte am Kaninchen fest, daß von 0,98 und 2,55 g Chloroform 92% und 94% unzersetzt mit der Expirationsluft ausgeschieden werden. Beim Menschen dauert, wie Büdinger<sup>2)</sup> zeigen konnte, die Ausscheidung des Chloroforms durch die Atemluft außerordentlich lange. In der Regel ist der qualitative Nachweis durch die Isonitrilreaktion noch nach 24 Stunden positiv.

Neben dieser Ausscheidungsstätte kommen noch anderweitige Mechanismen in Frage. Bongers<sup>3)</sup> fand bei kräftigen Hunden von ungefähr 15 kg Körpergewicht, daß nach Injektion von 3 ccm Chloroform nach 2 Stunden die Isonitrilreaktion im Mageninhalt und dem Spülwasser deutlich positiv war. In einem zweiten Versuch nach Injektion von 4 ccm Chloroform trat die Reaktion nach 1 Stunde, sehr stark nach 2 Stunden auf. Gelpke<sup>4)</sup> schließt aus der Tatsache, daß beim Menschen nach der Narkose im Erbrochenen die Isonitrilreaktion positiv ist, daß auch der Magen die Aufgabe hat, das Chloroform auszuschcheiden. Diez<sup>5)</sup> allerdings macht mit Recht darauf aufmerksam, daß im Erbrochenen nachweisbares Chloroform durch Verschlucken in den Magen hineingelangt sein kann.

Die Ausscheidung des Chloroforms durch die Nieren ist Gegenstand sehr häufiger Versuche gewesen. Während Bert<sup>6)</sup> selbst nach stundenlanger Chloroformnarkose unzersetztes Chloroform nicht nachweisen konnte, kommen Scalfati<sup>7)</sup>, Pohl<sup>8)</sup> und Fubini<sup>9)</sup>, sowie Wagener<sup>10)</sup> mit verschiedenen analytischen Methoden zu dem Ergebnis, daß nach einer Chloroformnarkose beim Menschen und Tier Spuren davon mit dem Harn ausgeschieden werden. Nicloux<sup>11)</sup> stellt fest, daß während einer 2½stündigen Anaesthesie die durch den Harn eliminierte Chloroformmenge 6 und 8 mg in 100 ccm beträgt.

Bei laktierenden Ziegen wird nach Nicloux<sup>12)</sup> das Chloroform in ziemlich erheblichen Mengen durch die Milch ausgeschieden, so daß der Chloroformgehalt der Milch durchschnittlich größer ist als der des Blutes des Muttertieres, was wiederum auf den größeren Fettgehalt der Milch bezogen wird.

Tabelle.

Zeit nach Beginn der CHCl <sub>3</sub> -Zufuhr	Chloroformmenge in 100 ccm		Zeit nach Beendigung der Chl-Zufuhr	Chloroformmenge in 100 ccm	
	Blut	Milch		Blut	Milch
5'	20 mg	6,5	0'	2,5	42,5
15'	21 "	12	3'	19,5	—
30'	21 "	16	5'	15,5	40
45'	26,5 "	25,5	12'	13,5	—
60'	27,5 "	36,5	30'	9,5	32,5
75'	27,5 "	49,5	60'	9	19
94'	37,5 "	60	120'	6,5	12
			180'	4	9

<sup>1)</sup> L. Burkhardt, Archiv f. experim. Pathol. u. Pharmakol. **61**, 323 (1909).

<sup>2)</sup> K. Büdinger, Wiener klin. Wochenschr. 1901, S. 735.

<sup>3)</sup> P. Bongers, Archiv f. experim. Pathol. u. Pharmakol. **35**, 415 (1895).

<sup>4)</sup> Gelpke, Korresp.-Bl. f. schweiz. Ärzte **34**, 434 (1904).

<sup>5)</sup> S. Dietz, Giorn. d. R. Acad. d. medic. d. Torino **68**, 341 (1905).

<sup>6)</sup> P. Bert, Compt. rend de la Soc. de Biol. **35**, 241 (1883).

<sup>7)</sup> E. Scalfati, La Riforma med. **1**, 591 (1895).

<sup>8)</sup> J. Pohl, l. c.

<sup>9)</sup> S. Fubini, Moleschotts Untersuchungen **13**, 5 (1872/73).

<sup>10)</sup> J. H. Wagener, Ned. Tijdschr. v. Geneesk. **2**, 624 (1900).

<sup>11)</sup> M. Nicloux, Journ. de Pharm. et de chim. **24**, 64 (1906).

<sup>12)</sup> M. Nicloux, Compt. rend. de la Soc. de Biol. **60**, 720 (1906).

Veränderungen des Chloroforms im Organismus. Nach intra-venöser Einverleibung des Chloroforms werden, wie die Versuche von Burkhardt<sup>1)</sup> am Kaninchen zeigen, 92—94% wieder unverändert ausgeschieden. Es bleibt also ein kleiner Teil im Organismus zurück. Bei Eingabe von Chloroformwasser in den Magen werden ebenfalls bestimmte Mengen des Chloroforms vom Organismus des Hundes nicht wieder abgegeben. Nach den Versuchen von Nieloux<sup>2)</sup> beträgt diese Menge etwa 0,1—0,11 g Chloroform pro kg Tier. Auch hier wird die eingeführte Chloroformmenge zu einem kleinen Teil wenigstens vom Körper zurückgehalten, und das gleiche wird festgestellt, wenn das Chloroform per inhalationem dem tierischen Organismus einverleibt wird.

Die Schüler Gepperts sprechen die Vermutung aus, daß auf Grund des Unterschiedes des Gehaltes der Einatmungs- und Ausatemungsluft ein Teil des Chloroforms zurückgehalten werde und wahrscheinlich der Zersetzung anheimfalle. Nieloux<sup>3)</sup> hat eingehende Versuche in der Weise angestellt, daß er Kaninchen und Hunde unter eine Glasglocke setzte und die Menge des in die Glocke eintretenden und aus der Glocke austretenden Chloroforms bestimmte. Aus dem Unterschied konnte er auf die Menge des zurückgehaltenen Chloroforms einen Schluß ziehen. Die Tabellen geben die Versuchsergebnisse nach Eingabe per os und per inhalationem wieder.

Tabelle I. Versuche an Hunden.

Gewicht des Tieres	Chloroform- Wasser im Magen ccm	Chloroform in mg pro ccm Chloroform- Wasser	Versuchs- dauer Std.	Chloroform in g	Wieder- gefunden in g	Verschwunden		
						g	pro kg	%
3,8	112,3	8,3	32	0,933	0,534	0,399	0,105	42,8
5,4	117,2	8,0	32	0,937	0,399	0,538	0,100	61,8
3,8	117,2	7,68	32	0,900	0,512	0,388	0,102	40,8
5,5	153,0	5,67	30	1,050	0,518	0,532	0,057	50,7

Tabelle II. Versuche an Kaninchen.

Gewicht	Zugeführte Chloroform- menge	Wiedergefunden	Verschwunden	
			g	%
2,00	1,587	1,477	0,110	7,0
1,89	1,420	1,299	0,121	8,45
1,70	1,510	1,403	0,107	7,1
1,75	2,254	2,129	0,125	5,55
1,80	2,656	2,437	0,219	8,26
2,28	1,960	1,821	0,139	7,1

Tabelle III. Versuche an Hunden.

Gewicht	Dauer des Aufent- halts unter der Glocke Std.	Chloroformmenge			
		verdampft	wiedergefunden	verschwunden	
				g	%
4,3	35	4,55	4,110	0,440	0,102
4,6	36	4,75	4,301	0,449	0,098
4,15	46	4,72	4,263	0,457	0,110
4,5	30	5,62	5,122	0,498	0,111
3,7	24	4,63	4,239	0,391	0,105
5,5	30	5,34	4,712	0,628	0,113

<sup>1)</sup> L. Burkhardt, Archiv f. experim. Pathol. u. Pharmakol. **61**, 323 (1909).

<sup>2)</sup> M. Nieloux, Compt. rend de la Soc. de Biol. **60**, 720 (1906).

<sup>3)</sup> M. Nieloux, Journ. de physiol. et de path. gén. **11**, 576 (1909); **12**, 657 u. 681 (1910).

Aus allen diesen Versuchen ergibt sich, daß gleichgültig wie das Chloroform in den tierischen Organismus eingeführt wird, ein kleiner Teil nicht wiedergefunden werden kann. Die meisten Untersucher sprechen den Gedanken aus, daß dieser Teil zersetzt werde.

Binz<sup>1)</sup> glaubte schon, daß im Organismus Bedingungen vorhanden sind, durch die ähnlich wie bei der Abspaltung des Jods aus dem Jodkalium auch aus den chlorhaltigen Kohlenwasserstoffen Chlor freigemacht werden könne, und daß dieses der Träger der narkotischen Wirkung sei. Dem widerspricht Toth<sup>2)</sup>, der nach subcutaner Injektion von Chloroform keine Vermehrung der Harnchloride finden konnte. Kossa<sup>3)</sup> glaubt sich der Ansicht Toths besonders auch deshalb anschließen zu müssen, als er zwischen narkotischer Kraft von chlorhaltigen Kohlenwasserstoffen und ihrem Chlorgehalt keinen Zusammenhang feststellen konnte. Zu einem ähnlichen Ergebnis kommt Kionka<sup>4)</sup>.

Jedoch darf weder die Ansicht Toths noch die Kossas als vollkommen bewiesen gelten, denn die Versuche Toths wurden von anderen Untersuchern (s. später) nicht bestätigt und Heymans und Debuck<sup>5)</sup> sind der Ansicht, daß Ausnahmen von der Regel, nach der die Toxizität mit der Anzahl der Chloratome wachse, nur scheinbar sind und auch anders erklärt werden können (vgl. Theorie der Narkose).

Da die genannten Untersucher sich fast ausschließlich mit den toxischen Wirkungen nach subcutaner Darreichung des Chloroforms befassen, so muß hervorgehoben werden, daß diese (Leberveränderung, Stoffwechselstörungen) nicht ohne weiteres der narkotischen Wirkung gleichgestellt werden können.

Eine Entscheidung der Frage, ob Chlor aus dem Chloroform abgespalten werden kann, also eine Zersetzung möglich ist, war auf diese Weise nicht zu treffen. Ein anderer Weg war der, zu untersuchen, ob das Chloroform in Berührung mit dem tierischen Gewebe etwa schon außerhalb des Körpers Zersetzungen erleidet. Schneider<sup>6)</sup> suchte diese Frage dadurch zu beantworten, daß er zu toten Organen Chloroform zusetzte und fand, daß bei längerer Einwirkung ein Teil davon verschwand. Da durch die angewandten Vorsichtsmaßregeln ein anderweitiger Verlust unmöglich gemacht wurde und die analytischen Methoden hinreichend genau waren, so mußte eine allerdings nicht bedeutende Zersetzung angenommen werden. Sie war am größten durch Muskelsubstanz; Fäulnis<sup>7)</sup> und Erhöhung der Temperatur auf 37° beeinflusste sie nicht eindeutig. Keiper<sup>8)</sup> zeigte dann später, daß frische Organe im zerkleinerten Zustand nach Zusatz von Chloroformwasser oder -dämpfen eine Zersetzung des Narkotics nicht verursachen; auch die Organe von chloroformierten Tieren erleiden selbst nach Stunden keinen Verlust an Chloroform, auch wenn sie bei Körpertemperatur überlebend gehalten werden und der Versuch über mehrere Stunden ausgedehnt wurde.

Durch Versuche in vivo suchte Zeller<sup>9)</sup> die Frage nach der Zersetzung des Chloroforms im tierischen Organismus zu lösen, indem er feststellte, wieviel

<sup>1)</sup> C. Binz, Archiv f. experim. Pathol. u. Pharmakol. **34**, 185 (1880).

<sup>2)</sup> L. Toth, zit. nach Kossa.

<sup>3)</sup> J. Kossa, Budapest 1894 nach Malys Jahrb. f. Tierchemie **24**, 87 (1895).

<sup>4)</sup> H. Kionka, Arch. intern. d. Pharmacodyn. et d. Thérap. **7**, 475 (1900).

<sup>5)</sup> J. F. Heymans u. Debuck, Arch. intern. de Pharmacodyn. et d. Thérap. **1**, 1 (1895).

<sup>6)</sup> K. Schneider, Inaug.-Diss. Gießen 1905.

<sup>7)</sup> K. Feustel, Inaug.-Diss. Gießen 1912.

<sup>8)</sup> H. Keiper, Inaug.-Diss. Gießen 1912.

<sup>9)</sup> A. Zeller, Zeitschr. f. physiol. Chemie **8**, 70 (1883/84).



Chloride nach innerer Anwendung des Chloroforms im Harn ausgeschieden werden. Bei Hunden im annähernden Kochsalzgleichgewicht fand er in 4 Perioden von je 4 Tagen eine tägliche Ausscheidung von 0,38 g, 0,36 g, 0,31 g und 0,36 g. Nach der Chloroformeinverleibung waren die entsprechenden Zahlen in 3 Perioden 0,52 g, 0,61 g, 0,21 g. Zeller zieht aus seinen Versuchen den Schluß, daß ein großer Teil des einverleibten Chloroforms als Chlorid ausgeschieden worden sei.

Kast<sup>1)</sup> untersuchte ebenfalls den Einfluß des eingeatmeten Chloroforms auf die Chlorausscheidung. Ein Hund wurde durch Fütterung mit gekochtem Reis und Fett oder mit ausgekochtem Fleischpulver auf möglichste Chlorarmut gebracht und nach mehreren Tagen einer längeren, aber schwachen Narkose unterworfen. Dabei stieg die Chlorausscheidung von 0,251 auf 0,894 g. Die zum Vergleich angestellte Äthernarkose und die Eingabe von Chloralhydrat hatte keinen Einfluß auf die Ausscheidung. Auch beim Menschen war ein ähnlicher Einfluß festzustellen. Weiterhin fand dann Kast<sup>2)</sup>, daß beim Menschen nach längerer Chloroformnarkose der Harn die Eigenschaft besitze, alkalische Kupferlösung zu reduzieren, und daß diese Fähigkeit so lange bestände, als eine organische Chlorverbindung im Harn nachweisbar war. Wurden in derartigen Urinen die Chloride in stark salpetersaurer Lösung durch salpetersaures Silber abgeschieden, so trat im Filtrat nach Kochen mit Ätznatron und nachfolgender Ansäuerung mit Salpetersäure bei mehrtägigem Stehen eine erneute Ausscheidung von Chlorsilber ein (100 mg Cl auf 100 ccm Urin). Die Natur dieser organischen Chlorverbindungen konnte nicht enthüllt werden. Sie war selbstverständlich nicht Chloroform, vielleicht aber eine Trichlormethylglukuronsäure. Auch Thiem und Fischer<sup>3)</sup> bestätigten, daß eine die Fehlingsche Lösung reduzierende Substanz im Harn Chloroformierter nach frühestens 6, spätestens 36 Stunden auftritt. Vidal<sup>4)</sup> kommt zu ähnlichen Ergebnissen.

So schien eine teilweise Zerstörung des Chloroforms bewiesen zu sein. Nicloux und Desgrez<sup>5)</sup> suchten diesen Spaltungsvorgang weiter zu klären. Sie stellten zunächst fest, daß sich im Blut chloroformierter Tiere Kohlenoxyd nachweisen lasse. Wenn auch im Blut normaler Hunde Kohlenoxyd nachweisbar war (vgl. Saint-Martin<sup>6)</sup>), so ist die Menge des Kohlenoxyds im Blut chloroformierter Tiere ungleich höher, während ätherisierte Tiere keine Vermehrung aufweisen. Buckmaster und Gardner<sup>7)</sup> konnten allerdings weder die Angabe, daß Kohlenoxyd ein normaler Blutbestandteil sei, noch daß es bei der Zersetzung des Chloroforms entstehen könne, bestätigen. Sie glauben vielmehr, daß die angewandte Methode fehlerhaft sei und das Vorhandensein von Kohlenoxyd vortäusche. Nicloux hält aber im Gegensatz dazu an seiner Ansicht fest, daß die Zersetzung nach der Desgrezschen Formel verlaufe:  $\text{CHCl}_3 + 3 \text{KOH} = 3 \text{KCl} + 2 \text{H}_2\text{O} + \text{CO}$ , die auch im normalen aseptisch entnommenen Hundeblood bei Zusatz von Chloroform in vitro stattfindet, da die Alkalinität des Blutes für diese Umsetzung ausreichend sei. Bouchard<sup>8)</sup>

<sup>1)</sup> A. Kast, Zeitschr. f. physiol. Chemie **11**, 276 (1887).

<sup>2)</sup> A. Kast, Berlin. klin. Wochenschr. Nr. 19, S. 377. (1888).

<sup>3)</sup> C. Thiem u. C. Fischer, Deutsche Medizinzeitung 1889, Nr. 16, zit. nach Chem. Zentralbl. 1890, I, 409.

<sup>4)</sup> E. Vidal, zit. nach Nicloux (s. d.).

<sup>5)</sup> A. Desgrez u. M. Nicloux, Compt. rend. de l'Acad. des Sc. **125**, 973 (1897); **126**, 758 (1898).

<sup>6)</sup> L. de Saint-Martin, Compt. rend. de l'Acad. des Sc. **126**, 533 (1898).

<sup>7)</sup> G. A. Buckmaster u. J. A. Gardner, Proc. Royal Soc. **81**, 515 (1909).

<sup>8)</sup> Ch. Bouchard, Compt. rend. de l'Acad. des Sc. **150**, 1781 (1910).

erwähnt, daß Hefezellen das zur Sterilisation beigegebene Chloroform ebenfalls unter Bildung von Kohlenoxyd zersetzen. Nach der angegebenen Formel würde die Entstehung von Alkalichloriden Nieloux' Ansicht zufolge, durchaus verständlich sein. Es wird auch von neuem bestätigt, daß bei hungernden Hunden 2—3 mal mehr Chloride in den einer  $\frac{1}{2}$  stündigen Narkose folgenden 25 Stunden zur Ausscheidung kommen als vorher.

Dann wird berechnet, daß zwar beim Kaninchen nur 10—15% des im Organismus während der Narkose haftenden Chloroforms unter Bildung von Kohlenoxyd zersetzt werden, daß aber beim Hunde die Spaltung in viel größerem Ausmaß vor sich geht. Da im Organismus des Hundes während der Anaesthetie 0,2 g Chloroform pro kg Tier haften, 0,1—0,11 in den Versuchen nicht wiedergefunden werden, so würden nach der Ansicht Nieloux wahrscheinlich etwa 50—55% dieses haftenden Chloroforms der Spaltung unterliegen. Ob das Auftreten von Kohlenoxyd im Blute chloroformierter Hunde für gewisse Nachwirkungen des Chloroforms verantwortlich zu machen sei, glaubt Nieloux wegen der Geringfügigkeit der Menge nicht annehmen zu sollen.

Aus diesen Versuchen ergibt sich also, daß nach einer Chloroformnarkose ein Teil des Chloroforms analytisch nicht wiedergefunden werden kann. Ferner wird festgestellt, daß die Chloridausscheidung wesentlich vermehrt ist und behauptet, daß sich Kohlenoxyd im Blute befindet. Daraus wird der Schluß gezogen, daß das Chloroform durch den Organismus zersetzt wird. Diese Beweisführung wird aus folgenden Gründen für nicht zwingend gehalten.

1. Die analytischen Methoden des Chloroformnachweises gestatten durchgehends nicht mehr als 96—97% des Chloroforms wiederzufinden. Ein ganz geringer Teil des Chloroforms wird durch die Nieren und vielleicht auch durch die Magendarmschleimhaut ausgeschieden. Die Ausscheidung durch die Lungen läßt sich quantitativ verhältnißmäßig nur kurze Zeit verfolgen. Büdinger<sup>1)</sup> hat aber nachgewiesen, daß selbst nach 24 Stunden und sogar noch 5 Tage später Chloroform in der Ausatemungsluft qualitativ nachweisbar war.

Wenn man die Summe der Chloroformmenge berücksichtigt, die sich infolge dieser Fehlerquellen analytischer und methodischer Art dem Nachweis entziehen, so ist es nicht unmöglich, daß sie der Menge des nicht wiederzufindenden Chloroforms entspricht. Damit würde aber einem Beweisstück für die Zersetzung des Chloroforms der Boden entzogen.

2. Was die Mehrausscheidung von Chlor im Harn nach Zufuhr des Chloroforms anbetrifft, so läßt sich diese ungezwungen und nach unseren heutigen Kenntnissen richtiger auch anders erklären. In einer späteren Arbeit von Kast<sup>2)</sup> wurde nämlich gezeigt, daß unter toxischen Einflüssen eine Mehrausscheidung von Stickstoff, Organschwefel, Phosphorsäure und Chloriden stattfindet, daß man mithin als gemeinsame Quelle dieser Substanzen zerfallendes Organeisweiß annehmen müsse. Da nun selbst eine einmalige Chloroformnarkose einen solchen toxischen Einfluß besitzt (Lindsay<sup>3)</sup>), so ist die Mehrausscheidung von Chloriden diesem Umstand zuzuschreiben. Besonders zwingend wird diese Anschauung dadurch, daß in neueren Arbeiten von Hawk<sup>4)</sup> und Chace<sup>5)</sup> auch nach sehr langdauernder Äthernarkose eine Mehr-

<sup>1)</sup> K. Büdinger, Wiener klin. Wochenschr. 1901, S. 735.

<sup>2)</sup> A. Kast, Zeitschr. f. physiol. Chemie 12, 267 (1888).

<sup>3)</sup> D. E. Lindsay, Bioch. Journ. 5, 407 (1911).

<sup>4)</sup> P. B. Hawk, Amer. physiol. soc. Philadelphia 1903, zit. nach Bioch. Zentralbl. 2, Nr. 852 (1903/04).

<sup>5)</sup> A. E. Chace, The Post-Graduate 19, 302 (1903), zit. nach Bioch. Zentralbl. 2, Nr. 1401 (1903/04).

ausscheidung von Stickstoff, Phosphaten und Chloriden festgestellt werden konnte.

3. Der Nachweis von Kohlenoxyd, den Nicloux (l. c.) gebracht hat, ist auch nicht eindeutig genug. Jedenfalls müssen die Einwände von Buckmaster und Gardner (l. c.) bei der Beurteilung berücksichtigt werden, die die Methode Nicloux' angreifen, indem sie behaupten, daß Kohlenoxyd durch einen Fehler in der Methode vorgetäuscht würde.

Aus diesen Erörterungen muß der Schluß gezogen werden, daß bisher für die Zersetzung des Chloroforms im tierischen Organismus ein bündiger Beweis nicht erbracht worden ist, ebensowenig aber auch das Gegenteil feststeht.

**Allgemeine Wirkungen. Blut.** Morphologische Veränderungen. — Durch verhältnismäßig hohe Konzentrationen werden, wie früher erwähnt, Hämoglobin und Globuline sowohl in vitro wie auch bei Einspritzungen des Chloroforms in die Gefäße des lebenden Tieres gefällt. Durch verdünnte Lösungen werden die roten Blutkörperchen gelöst. Schon Böttcher<sup>1)</sup> zeigte, daß die Erythrocyten hämolytisch werden, wenn Blut mit chloroformhaltiger Luft geschüttelt wird und Hermann<sup>2)</sup> bezog dies auf die Löslichkeit des Protagons in Chloroform. Nach Apitz und Kochmann<sup>3)</sup> ist die hämolytische Konzentration, bei der in Kochsalzlösung aufgeschwemmte Rinderblutkörperchen bei 18–20. C teilweise hämolytisch werden, 0,2% Chloroform. Vollkommene Hämolyse tritt bei 0,25% auf. Dabei werden auf 1 Milliarde Erythrocyten etwa 0,58 mg Chloroform fixiert. Der Teilungskoeffizient zwischen Chloroform und der umgebenden Kochsalzlösung beträgt etwa 7:1. Plötz, W., Bioch. Ztschr. 103, 243 gibt die gleiche Konzentration, nämlich 0,019 g Mol. = 0,22% als hämolytisch wirksam an. In genügend kleinen Konzentrationen bewirken dagegen indifferente Narkotica, darunter auch Chloroform, eine Hemmung der durch andere Substanzen hervorgerufenen Hämolyse. (Joel<sup>4)</sup>). Dieser Vorgang ist reversibel. Nach Manca<sup>5)</sup> wird die Resistenz der roten Blutkörperchen vom Rind, Schaf, Ziege, Hund durch schwache Einwirkung von Chloroform nicht verändert, bei stärkerer aber vermindert. Chevrier, Bernard und Sorrel<sup>6)</sup> finden gleichfalls eine verminderte Widerstandsfähigkeit der roten Blutkörperchen, die aber nur auftritt, wenn eine Cholämie besteht.

In vivo lassen sich nach Schmiedeberg<sup>7)</sup> grobe Veränderungen der roten Blutkörperchen bei kürzerer Einwirkung des Chloroforms, wie etwa bei einstündiger Narkose, nicht nachweisen. Schenk<sup>8)</sup> konnte selbst bei Eintritt des Todes keine Schädigung der Erythrocyten finden und auch Manca (l. c.) sah bei einer zum Tode führenden Narkose der Versuchstiere keinen wesentlichen Zerfall. Doch sind auch gegenteilige Ansichten geäußert worden. Poggiolini<sup>9)</sup> will bei Kaninchen, die unter einer Glasglocke narkotisiert wurden, Veränderungen der Struktur und der Form der Erythrocyten gesehen haben, Gangitano<sup>10)</sup> konnte zwar auch keine morphologischen Veränderungen feststellen, gibt aber an, eine Verminderung der Zahl und funktionelle Störungen

<sup>1)</sup> Böttcher, Virchows Archiv 32, 126 (1865).

<sup>2)</sup> L. Hermann, Lehrbuch d. exp. Toxikologie. Berlin 1874.

<sup>3)</sup> G. Apitz u. M. Kochmann, Arch. f. exp. Path. u. Pharmak. 87, 226 (1920).

<sup>4)</sup> A. Joel, Arch. f. d. ges. Physiol. 161, 5 (1915).

<sup>5)</sup> G. Manca, Atti d. R. istituto Ven. d. Sc., lett. ed. art. 8, 7 (1896/97).

<sup>6)</sup> Chevrier, Bernard u. Sorrel, Compt. rend. de la Soc. de Biol. 67, 596 (1909).

<sup>7)</sup> O. Schmiedeberg, Grundriß d. Pharmakologie. Leipzig 1913.

<sup>8)</sup> Schenk, Sitzungsber. d. Österr. Acad. d. Wissensch. Math.-Naturw. Kl. 1868, S. 756.

<sup>9)</sup> A. Poggiolini, Il Policlin. Sez. Chir. 18, 104 (1911).

<sup>10)</sup> Gangitano, Arch. it. de Biol. 51, 65 (1909).



(siehe später) gefunden zu haben. Desgleichen soll nach Gianasso<sup>1)</sup> die Zahl der Erythrocyten bei Kindern nach der Chloroformnarkose bei häufig gleichbleibendem Hämoglobingehalt vermindert sein. Benasse<sup>2)</sup> findet beim Menschen nach der Narkose eine Verminderung der Zahl und eine Veränderung der Form, und ebenso behauptet Fedoroff<sup>3)</sup>, eine Abnahme der Erythrocyten gesehen zu haben. Daß nach subcutaner Einspritzung des Chloroforms, bei der die Wirkung sich über längere Zeit hinzieht, ebenso wie nach sehr langdauernden und wiederholten Narkosen eine Schädigung eintreten kann, geht bereits aus den Untersuchungen von Nothnagel<sup>4)</sup> und Ostertag<sup>5)</sup> hervor, die bei Leberveränderungen auch eine Ausscheidung von Hämoglobin im Harn auftraten sahen. Auch Mulzer<sup>6)</sup> kommt zu dem Ergebnis, daß tiefe, langdauernde Narkose bei Tieren Zerfall der roten Blutkörperchen bedingen kann.

Mit der Wirkung des Chloroforms auf die Leukocyten beschäftigen sich die Untersuchungen von Poggiolini, Gianasso, Fedoroff, Perrucci<sup>7)</sup>, Loewy und Paris<sup>8)</sup>, die im allgemeinen eine Vermehrung der weißen Blutkörperchen im Anschluß an eine Narkose feststellen; nur Benassé beobachtete eine zahlenmäßige Abnahme und Fedoroff fand zwar bei Dreiviertel der von ihm untersuchten Fälle die Leukocyten vermehrt, in einigen aber auch eine Hypoleukocytose. An der Vermehrung nehmen nach Fedoroff alle Arten der weißen Blutkörperchen teil, am wenigsten die eosinophilen Zellen, am stärksten die Jugendformen. Nach Perrucci hält die Hyperleukocytose acht bis vierzehn Tage an, und zwar zunächst unter dem Bilde einer Polynukleose, die später in eine Mononukleose übergeht. Loewy und Paris finden nach einer einstündigen Narkose beim Menschen und beim Meerschweinchen, eine geringe Verminderung der neutrophilen Polynucleären und Vermehrung der neutrophilen Mononucleären; nach einigen Stunden kehrt sich das Verhältnis um, so daß nunmehr die neutrophilen polynucleären Zellen eine erhebliche Vermehrung erfuhren, die in 24—48 Stunden ihren Höhepunkt erreichte. Richet<sup>9)</sup> sah nach geringfügiger Chloroformeinverleibung beim Hunde zunächst keine Vermehrung auftreten. Wurde aber das Tier nach einem Zeitraum von wenigstens 19 Tagen von neuem narkotisiert, so trat jetzt eine Leukocytose auf, die als ein anaphylaktischer Vorgang aufgefaßt wird, indem Richet annimmt, daß infolge der ersten Narkose ein Abbau des Leber- und Niereneiweißes stattfindet und dieses wie eine sensibilisierende Antigeneinspritzung wirkt. Wenn bei der zweiten Narkose aber Eiweiß mobilisiert wird, so wird ein anaphylaktischer Shock ausgelöst, der sich zwar nicht durch Krämpfe, wohl aber durch die Hyperleukocytose äußert.

Physikalisch-chemische Änderungen. Buglia und Simon<sup>10)</sup> finden während der Narkose keine merkliche Veränderung der Viscosität, der molekularen Konzentration und der elektrischen Leitfähigkeit, während

<sup>1)</sup> A. B. Gianasso, *Rif. med.* 1907, S. 16, zit. nach *Biochem. Centralbl.* **7**, Nr. 442 (1908).

<sup>2)</sup> Benassé, *Gaz. d. ospedali e d. clin.* 1901, Nr. 21.

<sup>3)</sup> P. I. Fedoroff, *Russk. Wratsch.* Nr. 3, zit. nach *Biochem. Centralbl.* **3**, 471 (1903/04).

<sup>4)</sup> H. Nothnagel, *Berl. klin. Wochenschr.* 1866, S. 31.

<sup>5)</sup> R. Ostertag, *Virchows Archiv* **118**, 250 (1889).

<sup>6)</sup> P. Mulzer, *Münch. med. Wochenschr.* **54**, 408 (1907).

<sup>7)</sup> A. Perrucci, *Arch. d. Farmacol.* **5**, 479 (1906) u. *Acc. Med.* (1907) nach *Malys Jahrb.* **38**, 191 (1908).

<sup>8)</sup> R. Loewy u. A. Paris, *Compt. rend. de la Soc. de Biol.* **54**, 188 (1903).

<sup>9)</sup> Ch. Richet, *Compt. rend. de l'Acad. des Sc.* **158**, 304 u. 1311 (1914).

<sup>10)</sup> G. Buglia u. J. Simon, *Arch. ital. de Biol.* **48**, 1.

nach Burton-Opitz<sup>1)</sup> die Viscosität in leichter Narkose abnimmt, in tiefer vermehrt sein soll und das spez. Gewicht im geringen Grade erniedrigt ist. Carlson und Luckhardt<sup>2)</sup> fanden bei Hunden und Katzen während der Chloroformnarkose eine Erhöhung der osmotischen Konzentration des Blutes, die mit der Tiefe der Anästhesie parallel geht, von der Dauer aber unabhängig ist. Diese Steigerung soll durch die Lösung des Chloroforms im Blut, durch den Wasserverlust und eine Hyperglykämie bedingt sein. Nach Micheti und Cattoretti<sup>3)</sup> sowie Viale<sup>4)</sup> ist die Oberflächenspannung des Serums narkotisierter Tiere nicht verändert. Viale findet auch keine merkliche und einheitliche Änderung des spezifischen Gewichtes, des Brechungsindex und der elektrischen Leitfähigkeit. Ebenso wenig konnte Oliva<sup>5)</sup> im Blut von Hunden und Menschen bei einer einstündigen Chloroformnarkose eindeutige Veränderungen des spezifischen Gewichtes, der Oberflächenspannung, der Viscosität, des Gefrierpunktes, der elektrischen Leitfähigkeit und des refraktometrischen Index nachweisen.

In Versuchen in vitro zeigte Höber<sup>6)</sup>, daß geringe Chloroformkonzentrationen die „Effusion“ von Elektrolyten aus den roten Blutkörperchen hemmen, größere sie steigern, und daß bis zu einem gewissen Grade sowohl die Hemmung wie die Steigerung der Effusion durch Wegwaschen des Narkoticums rückgängig gemacht werden kann.

Gerinnung. Mit dem Einfluß des Chloroforms auf die Gerinnung des Blutes beschäftigte sich besonders Doyon<sup>7)</sup>, der zeigte, daß beim Hunde nach Eingabe des Chloroforms in den Magen oder per inhalationem das kurz vor und nach dem Tode entnommene Blut flüssig bleibt. Die Untersuchung des Plasmas ergab einen auffallend geringen Gehalt von 0,44% Fibrinogen, das als Sekret der Leber angesprochen wird und von dem fettig entarteten Organ nicht in genügender Menge abgesondert wird. Whipple und Hurwitz<sup>8)</sup> kommen zu dem gleichen Ergebnis, denn sie finden, daß zwei- und mehrstündige Chloroformnarkosen eine zentrale Lebernekrose hervorrufen, mit der eine Verminderung, ja sogar ein völliges Verschwinden des Fibrinogens im Blute Hand in Hand geht. Die Folge davon ist, daß die Tiere unter Umständen aus kleinen Wunden unstillbar bluten. Erholt sich das Tier, so läßt sich auch wieder Fibrinogen nachweisen. Der Kalkgehalt des Blutes wird ebenso wenig wie die Thrombinmenge durch die Chloroformnarkose verändert, so daß die Ungerinnbarkeit des Blutes nur auf das Verschwinden des Fibrinogens zurückgeführt werden kann. Auch nach Mendenhall<sup>9)</sup> wird die Gerinnungszeit des Blutes durch die Narkose verlängert, was gleichfalls mit einer Funktionsstörung der Leber und auch der Nebennieren in Zusammenhang gebracht wird.

In vitro dagegen wirkt Chloroform gerinnungsbefördernd und Minot<sup>10)</sup> konnte sogar nachweisen, daß Oxalatplasma unter dem Einfluß des Chloroforms gerinnen kann, was sich dadurch erklären läßt, daß das Antithrombin unwirksam gemacht wird und freies Thrombin das Fibrinogen zur Gerinnung bringt.

<sup>1)</sup> R. Burton-Opitz, Journ. of Physiol. **32**, 8 u. 385 (1905).

<sup>2)</sup> A. J. Carlson u. A. B. Luckhardt, Amer. Journ. of physiol. **21**, 162 (1908).

<sup>3)</sup> F. Micheti u. F. Cattoretti, R. Accad. Med. Torino. Mai 1911.

<sup>4)</sup> G. Viale, Arch. di fisiol. **11**, 535 (1914).

<sup>5)</sup> C. Oliva, Zeitschr. f. klin. Med. **77**, 136 (1913).

<sup>6)</sup> R. Höber, Deutsche med. Wochenschr. **41**, 273 (1915).

<sup>7)</sup> M. Doyon, Compt. rend. de la Soc. de Biol. **58**, 30 u. 704 (1905).

<sup>8)</sup> G. H. Whipple u. S. H. Hurwitz, Journ. of experim. med. **13**, 136 (1911).

<sup>9)</sup> W. L. Mendenhall, Amer. Journ. of physiol. **38**, 33 (1915).

<sup>10)</sup> G. R. Minot, Amer. Journ. of physiol. **39**, 131 (1916).

Auch beim lebenden Kaninchen wird 48 Stunden nach einer subkutanen Injektion von 1 cem Chloroform in Öl gelöst der Antithrombingehalt des Blutes vermindert gefunden.

Mulzer<sup>1)</sup> stellte bei Kaninchen in sehr tiefer, mehr als  $\frac{1}{2}$  Stunde dauernder und oft zum Tode führender Narkose fest, daß sich gleichzeitig mit einem Zerfall der roten Blutkörperchen körnige und fädige Massen, die als Fibrin angesehen werden, in den Gefäßen ausscheiden und teilweise geschichtete Thromben vorhanden sind. Unter diesen Verhältnissen ist die Gerinnbarkeit des Blutes etwas vermehrt.

Chemische Veränderungen. Petruschky<sup>2)</sup> stellte fest, daß das Blut chloroformierter Tiere (Katzen, Kaninchen und Mäuse) während des Lebens und im Augenblick des Todes alkalisch gegen Lackmus reagiert und nur nach Abkühlung in der Leiche eine saure Reaktion annimmt. Thomas<sup>3)</sup> kommt in Übereinstimmung mit Peiper<sup>4)</sup> und Behring<sup>5)</sup> zu dem Ergebnis, daß die Alkaleszenz des Blutes durch die Chloroformnarkose etwas vermindert zu werden scheint, wahrscheinlich durch Auftreten von Fettsäuren.

Für den Einfluß des Chloroforms auf den Blutzuckergehalt wird ziemlich übereinstimmend eine Vermehrung angegeben. Otto<sup>6)</sup> stellte fest, daß in der Narkose die Menge der reduzierenden Substanzen im Blut vermehrt ist, sowohl der gärunsfähigen wie der nicht gärunsfähigen. Seegen<sup>7)</sup> fand, daß in der Regel das Lebervenenblut mehr Zucker als das Carotisblut enthält. Während der Narkose wurde dieses Verhältnis umgekehrt, indem beim Hunde der Zuckergehalt des Carotisblutes von 0,102 auf 0,139% anstieg, während das Lebervenenblut von 0,232 auf 0,196 herabging. Auch Garnier und Lambert<sup>8)</sup> stellten eine Zunahme des Blutzuckers nach der Narkose fest, die z. T. recht beträchtliche Grade erreichte, z. B. im Carotisblut vom Hunde von 0,088 auf 0,205%. Die Blutzucker Vermehrung bleibt aus, wenn die Leber aus dem Kreislauf ausgeschaltet wird. Arnheim<sup>9)</sup> fand am Kaninchen eine Erhöhung des Blutzuckergehaltes von 0,12—0,14 auf 0,3—0,4% bei gleichzeitigem Absinken des Gehaltes der Leber an Glykogen. Hirsch und Reinbach<sup>10)</sup> kommen ebenfalls zu dem Ergebnis, daß bei Berücksichtigung aller Fehlerquellen das Chloroform eine gleichmäßig steigernde Wirkung auf den Blutzuckergehalt ausübt, die beim Kaninchen größer, beim Hunde etwas geringer ist. Ein gleichzeitig mit der Narkose eintretender Temperaturabfall hat mit dieser Hyperglykämie nichts zu tun, da sie auch bei künstlicher Erwärmung des Tieres zustande kommt. Auch beim nüchternen Menschen steigt nach Hirsch<sup>11)</sup> der Blutzuckergehalt durch die Chloroformnarkose von 0,12 auf 0,18—0,19%, in einigen Fällen sogar bis 0,21%, ohne daß eine Zuckerausscheidung durch den Urin festgestellt werden konnte. Scott<sup>12)</sup> fand gleichfalls eine Vermehrung des Blutzuckergehaltes voll-

<sup>1)</sup> P. Mulzer, Münch. med. Wochenschr. **54**, 408 (1907).

<sup>2)</sup> J. Petruschky, Deutsche med. Wochenschr. 1891, S. 669.

<sup>3)</sup> Thomas, J., Arch. f. experim. Pathol. u. Pharmacol. **41**, 1 (1898).

<sup>4)</sup> E. Peiper, Virchows Archiv **116**, 338 (1889).

<sup>5)</sup> E. Behring, Zeitschr. f. Hyg. **6** 117 (1889).

<sup>6)</sup> J. G. Otto, Arch. f. d. ges. Physiol. **35**, 467 (1885).

<sup>7)</sup> J. Seegen, Wiener med. Wochenschr. 1888, Nr. 28, 29; Zentralbl. f. d. med. Wissensch. 1888, Nr. 14, 15; 1887 Nr. 31, 32.

<sup>8)</sup> L. Garnier u. M. Lambert, Journ. de Physiol. **2**, 902 (1900).

<sup>9)</sup> J. Arnheim, Wiener klin. therap. Wochenschr. 1905, Nr. 43.

<sup>10)</sup> E. Hirsch u. H. Reinbach, Zeitschr. f. physiol. Chemie **91**, 292 (1914).

<sup>11)</sup> E. Hirsch, Zeitschr. f. physiol. Chemie **93**, 355 (1914/15).

<sup>12)</sup> E. L. Scott, Amer. Journ. of Physiol. **34**, 271 (1914).



kommen unabhängig von der Nahrung. Oppermann<sup>1)</sup> beobachtete, daß die Hyperglykämie von der Gabengröße des Narkoticums abhängt, bei kleinen Gaben kommt es zu einer Hypoglykämie, bei größeren zu einer Vermehrung des Blutzuckergehaltes. Lépine und Boulud<sup>2)</sup> machen darauf aufmerksam, daß das Maß der Glykämie beim Hunde von der Größe der Glykogenvorräte abhängig ist.

Über eine etwaige Beeinflussung der Bluteiweißkörper durch die Narkose liegen außer einer Untersuchung von Buck<sup>3)</sup> keine Arbeiten vor. Buck fand, daß bei hungernden Kaninchen, die längere Zeit in der Narkose gehalten wurden, eine Verminderung der löslichen Globuline auftrat, die gewöhnlich  $\frac{3}{4}$ —1 Stunde nach Beendigung der Narkose deutlich wurde und sofort ihren Höhepunkt erreichte. Selbst während einer 6—12 stündigen Narkose war der Grad der Verminderung ungefähr gleich. Marshall und Rowntree<sup>4)</sup> fanden eine Verminderung der stickstoffhaltigen Produkte im Blut.

Der Fettgehalt des Blutes wurde von Cattoretti<sup>5)</sup> sowohl wie von Boor<sup>6)</sup> durch die Chloroformnarkose vermehrt gefunden, und zwar trat die Fettvermehrung nicht in der Narkose selbst, sondern deutlich erst einige Stunden später auf. Oft folgte dann eine Verminderung des Fettgehaltes, bis nach einem Tage der regelrechte Stand wieder erreicht war. Diese Lipämie scheint jedoch nur aufzutreten, wenn die Tiere vorher mit Fett gefüttert worden waren.

Über die Veränderung des Gehaltes an Blutgasen als Folge einer Chloroformnarkose liegen schon Untersuchungen von Mathieu und Urbain<sup>7)</sup> aus dem Jahre 1874 vor. Der Sauerstoffgehalt des Blutes ist während der Narkose anfangs im Excitationsstadium größer als normal, bei einer lange dauernden Narkose tritt jedoch eine Verminderung des Sauerstoffs ein, wenn Atmung und Temperatur sinken.

Tabelle I.

	wach	Excitations- stadium	Narkose	erholt	
O <sub>2</sub>	25,12	26,74	20,0	23,72	} im arteriellen Blut
CO <sub>2</sub>	46,05	33,74	44,2	42,10	

	wach		Anästhesie		Erholt	Chloroformtod
	arteriell	venös	arteriell	venös	venös	arteriell
O <sub>2</sub>	19,43	9,9	15,47	10,26	10,23	8,11
CO <sub>2</sub>	37,91	54,75	31,90	47,43	54,88	48,88
O <sub>2</sub> Verbrauch	9,53			5,21		

Bert<sup>8)</sup> stellte fest, daß der Sauerstoffgehalt im arteriellen Blut während der Narkose abnimmt. Zu ähnlichen Ergebnissen kommt neben Arlöing auch Livon<sup>9)</sup>.

<sup>1)</sup> F. Oppermann, Deutsche Zeitschr. f. Nervenheilk. **47/48**, 590 (1913).

<sup>2)</sup> R. Lépine u. Boulud, Arch. intern. d. Pharmacodyn. et de Thérap. **15**, 359 (1905).

<sup>3)</sup> L. Buck, Journ. of pharmacol. a. exp. therapeut. **5**, 553 (1914/15).

<sup>4)</sup> E. K. Marshall, u. L. G. Rowntree, Journ. of experim. Med. **22**, 333 (1915).

<sup>5)</sup> F. Cattoretti, Arch. de Fisiol. **13**, 135 (1904).

<sup>6)</sup> W. R. Boor, Journ. of Biol. Chemie **19**, 1 (1914.)

<sup>7)</sup> Ed. Mathieu u. V. Urbain, Compt. rend. de l'Acad. des Sc. **74**, 190 (1874).

<sup>8)</sup> P. Bert, Compt. rend. de la Soc. de biol. **37**, 442 (1885).

<sup>9)</sup> Ch. Livon, Compt. rend. de la soc. de biol. **54**, 1319 (1903).

Nach Albertoni<sup>1)</sup> übt das durch die Atmung zugeführte Chloroform keinen Einfluß auf den im Blute lose gebundenen Sauerstoff aus. Eine Beeinflussung des Gaswechsels durch Veränderungen des Hämoglobins findet demnach nicht statt. Eine Klarstellung dieser Verhältnisse ist durch die Untersuchungen Tissots<sup>2)</sup> gegeben, der zeigte, daß die Zusammensetzung der Gase des arteriellen Blutes während der Chloroformnarkose unverändert bleibt, sofern die Lungenventilation regelrecht verläuft. Nach kleinen Gaben von Chloroform, die eine bedeutende Steigerung der Lungenventilation verursachen, steigt auch der Sauerstoffgehalt des arteriellen Blutes an. Bei sehr tiefer Narkose, wenn die Atmung verlangsamt wird, fällt der Sauerstoffgehalt des arteriellen Blutes unter den regelrechten Wert. Buckmaster und Gardner<sup>3)</sup> untersuchten bei Katzen den Gasgehalt des Blutes, wobei sie auch den Chloroformgehalt berücksichtigten. Sie machen darauf aufmerksam, daß die Außerachtlassung dieser Bestimmung eine schwerwiegende Fehlerquelle sei. Die Durchschnittswerte ihrer Versuche lassen sich aus der Tabelle entnehmen.

Tabelle.

	CHCl <sub>3</sub>	CO <sub>2</sub>	O <sub>2</sub>	N <sub>2</sub>	O <sub>2</sub> : CO <sub>2</sub>
Normale Katzen		25,07	13,60	1,00	1 : 0,8
Beim Verschwinden der Reflexe		29,02	11,49	1,33	1 : 2,5
Beim Wiedererscheinen der Reflexe	0,02	29,57	7,78	1,15	1 : 3,8
In tiefer Narkose	0,026—0,05	36,00	8,14	1,49	1 : 4,4

Am nächsten wird man der Wirklichkeit mit der Annahme kommen, daß die Zusammensetzung und der Gehalt der Blutgase von der Lungenventilation abhängig ist. Daß die Sauerstoffübertragung der Erythrocyten beeinflusst wird, ist nur dann möglich, wenn die Chloroformnarkose durch ganz stark toxische Konzentrationen herbeigeführt wird, die die Erythrocyten schädigen. So ist es zu verstehen, daß Gangitano (l. c.) behauptet, die Sauerstoffkapazität der Erythrocyten nehme ab, während andere Autoren sie unverändert finden.

Veränderung der baktericiden Fähigkeit des Blutes. Simin<sup>4)</sup> stellte fest, daß die baktericide Fähigkeit des Serums gegenüber dem Typhusbacillus unter dem Einfluß der Narkose abnimmt. Doch besteht kein scharfer Parallelismus zwischen der Narkosentiefe und der Schädigung der baktericiden Fähigkeiten des Serums. Hamburger<sup>5)</sup> untersuchte den Einfluß des Chloroforms auf die Phagocytose für Kohlepartikelchen und Stärkekörner und fand, daß geringe Konzentrationen (1:5 Millionen) des Chloroforms (und anderer Narkotica) proportional zum Teilungskoeffizienten die Phagocytose beschleunigen. Größere Gaben dagegen verlangsamen oder lähmen sie vollständig. Beim ganzen Tier geht das Erfassen der Bakterien durch die Phagocyten in der Narkose langsamer vor sich als bei den Kontrolltieren. (Versuche von Simin am Meerschweinchen.) Wenn Arkin<sup>6)</sup> nur eine Hemmung der Phagocytose durch Chloroform in vitro feststellen konnte, so scheint er zu große Konzentrationen angewandt zu haben.

<sup>1)</sup> C. Albertoni, Rend. de R. Accad. d. sc. d. Bologna **3**, 74 (1899).

<sup>2)</sup> J. Tissot, Compt. rend. de l'Acad. de sc. **140**, 384 (1905).

<sup>3)</sup> G. A. Buckmaster u. J. A. Gardner, Journ. of Physiol. **41**, 246 (1910).

<sup>4)</sup> A. Simin, Berichte d. Kais. Univ. zu Tomsk **32**, 1 (1909).

<sup>5)</sup> H. J. Hamburger, Ned. Tijdschr. v. Geneesk. **2**, 1559 (1915).

<sup>6)</sup> A. Arkin, Il. Infect. Dis. **13**, 403 (1913).

Fränkel<sup>1)</sup> beobachtete, daß das hämolytische Komplement durch Chloroform in seiner Wirksamkeit geschädigt werde. Nach Baß und Klausner<sup>2)</sup> gewinnt jedes normale Serum die Fähigkeit der Selbsthemmung in so hohem Grade, daß selbst die 10fache Menge Meerschweinchenkomplements unwirksam gemacht werden kann. Reicher<sup>3)</sup> stellt ebenfalls fest, daß das Serum narkotisierter Tiere eine Abnahme des Komplements aufweise und bei der Immunisierung einen viel geringeren hämolytischen und bakteriolytischen Titer erreicht, wenn jedesmal vor und nach der Injektion des Antigens genügend lange narkotisiert worden ist oder in geringen Zwischenräumen von wenigen Tagen die Narkose wiederholt wurde. Der Unterschied gegenüber den Kontrolltieren kann bis 75% betragen. Im Zusammenhang mit der Abnahme des Komplements und der Vernichtung des Komplements durch Serum, das mit Chloroform vorbehandelt war, scheint es zu stehen, daß bei narkotisierten Tieren und Menschen die Wassermannsche Reaktion vorübergehend positiv ausfällt. Der hämolytische Amboceptor scheint nach Biddenbach<sup>4)</sup> unbeeinflusst zu bleiben. Bezüglich des Einflusses der Chloroform-(Morphin)narkose auf den opsonischen Index geben Bolognesi und Zancani<sup>5)</sup> an, daß er unabhängig von den weißen Blutkörperchen 5 Stunden nach der Narkose ansteigt.

**Nervensystem.** Obgleich der Einfluß des Chloroforms auf das zentrale Nervensystem die wichtigste Wirkung darstellt, so sind darüber merkwürdigerweise verhältnismäßig wenige Untersuchungen vorhanden. Simpson<sup>6)</sup> und Flourens<sup>7)</sup> (bei Tieren) entdeckten 1874, daß die Einatmung von Chloroformdämpfen eine Lähmung der Schmerzempfindung, der willkürlichen Bewegungen und des Bewußtseins, sowie der Tätigkeit des Rückenmarks unter Erhaltung der Atmung und des Herzschlages hervorrufen. Gegen diese Ansicht erhob sich auch kein ernsthafter Widerspruch. Aber man warf bald die Frage auf, ob es sich um eine unmittelbare Wirkung des Chloroforms handle. Eine Anzahl von Forschern vertraten die Ansicht, daß durch das Chloroform die Blutversorgung des Gehirns so geschädigt werde, daß es seine Tätigkeit einstelle. Zum Teil sollte das Blut ungeeignet für den Transport des Sauerstoffs werden (Faur<sup>8)</sup>), z. T. sollte zu wenig Blut in das Gehirn hineingelangen. Dabei ging man von der Beobachtung aus, daß in der Narkose das bloßgelegte Gehirn, bzw. Pia mater blaß wurde und sich erst beim Erwachen blutreicher zeigte (Ackermann<sup>9)</sup>). Aber schon Jobert<sup>10)</sup> war auf Grund von Tierversuchen zu der Ansicht gekommen, daß das Nervensystem primär beteiligt sei, und das Blut ebenso wie die anderen Organe keine sichtbaren Veränderungen erleide. Claude Bernard<sup>11)</sup> zeigte am trepanierten Kaninchen, daß die Änderung der Blutversorgung des Gehirns eine sekundäre Folge der Narkose ist, und daß gewöhnlich im Anfang während des Erregungszustandes eine Hyperämie, später eine Anämie auftrate. Da diese Änderung in der Blutfüllung auch durch andere Eingriffe hervorgerufen wurde, ohne daß sich narkoseähnliche Zustände einstellten, so schloß Bernard mit Recht, daß die Hyperämie nur die Folge

<sup>1)</sup> E. Fränkel, Zeitschr. f. Immunitätsforsch. u. exp. Therap. I, **120**, 299 (1913).

<sup>2)</sup> R. Bass u. E. Klausner, Bioch. Zeitschr. **56**, 105 (1913).

<sup>3)</sup> K. Reicher, Deutsche med. Wochenschr. **36**, 617 (1910).

<sup>4)</sup> R. Biddenbach, Inaug.-Diss. Berlin 1913.

<sup>5)</sup> Bolognesi u. Zancani, Chimica Chirurg. 1908.

<sup>6)</sup> J. Y. Simpson, Anästhesia usw. Edinburgh 1849.

<sup>7)</sup> M. Flourens, Compt. rend. de l'Acad. des Sc. **23**, 341; **24**, 161 (1847).

<sup>8)</sup> Faur, Arch. génér. de med. 1867, S. 557.

<sup>9)</sup> Ackermann, zit. nach Mohaupt, Inaug.-Diss. Leipzig 1899.

<sup>10)</sup> J. Jobert, Gaz. méd. de Paris 1853, zit. nach Mohaupt, Inaug.-Diss. Leipzig 1899.

<sup>11)</sup> Claude Bernard, Les Anesthésiques. Paris 1875.



der Erregung, die Anämie nur Folge der Untätigkeit des Hirnes sei.<sup>1)</sup> Binz und Wilhelm<sup>1)</sup> wiesen dann nach, daß die Anämie des Gehirns erst längere Zeit nach Eintritt der Narkose zustande kommt. Bernstein<sup>2)</sup> zeigte einwandfrei durch Versuche am Frosch, daß Chloroform eine zentrale Narkose hervorruft, und daß diese unabhängig von der Blutversorgung des Gehirns ist. Unterbindung einer Schenkelarterie ergab, daß die Erregbarkeit des Nerven der unterbundenen Seite ebenso groß ist, wie die der anderen. Der periphere motorische Nerv wird durch das Chloroform während der Narkose nicht gelähmt, was auch schon Robert<sup>3)</sup> gezeigt hatte. Die Lähmung der Bewegung mußte also zentral bedingt sein. Bernstein zeigte dann weiter, daß vollkommen blutfreie Frösche, deren Gefäßsystem mit Kochsalzlösung ausgespült wurde, nicht in Narkose verfielen, aber durch die Einwirkung des Chloroforms sofort narkotisiert werden konnten, daß also Chloroform unmittelbar das Zentralnervensystem angreife.

Daß von dieser Lähmung nicht allein das Hirn, sondern auch das Rückenmark betroffen wird, ist schon durch die ersten Tierversuche, die Flourens (l. c.) anstellte, gezeigt, und später auch von Bernstein (l. c.) bestätigt worden. Hitzig<sup>4)</sup> und Bernstein (l. c.) fanden dann, daß die sensiblen Hirnzentren zeitiger gelähmt werden als die motorischen. Die Lähmung des Gehirns wurde von Schiff<sup>5)</sup> dadurch bewiesen, daß in der tiefen Narkose bei Aufhebung der Reflexe die elektrische Erregbarkeit des motorischen Teiles der Großhirnrinde erloschen war.

Daß dieser Lähmung des Zentralnervensystems ein Stadium gesteigerter Erregung vorausgeht, ist am Menschen und am Tier fast immer zu beobachten. Doch da mit dieser Erregung bereits unkoordinierte Bewegungen und Gedankentätigkeit zu beobachten sind, so glaubte man, daß diese Erregung entweder reflektorisch bedingt sei (Claude Bernard) oder durch Fortfall gewisser Hemmungsvorrichtungen hervorgerufen werde. Da aber geringe Konzentrationen des Chloroforms, wie auch anderer Narkotica an niederen Lebewesen, Fermenten, Nerven und Muskeln zweifellos Erregung verursachen können, so ist auch für das Zentralnervensystem die Möglichkeit einer wirklichen Erregung nicht ohne weiteres abzulehnen. Kraepelin<sup>6)</sup> nimmt wenigstens für die motorischen Zentralapparate anfangs eine Steigerung der Erregbarkeit an und Bergmann<sup>7)</sup> deutet in ähnlichem Sinne die Ergebnisse seiner Versuche, bei denen die Reaktionszeit auf akustische Reize unter Chloroformeinwirkung anfangs verkürzt und später erst verlängert war.

Moldavan und Weinfurter<sup>8)</sup> suchten die Veränderungen der Funktion der Großhirnrinde unter Chloroformeinwirkung durch die Oxydation oder Reduktion küpenbildender Farbstoffe sichtbar zu machen. In der tiefen Narkose wurde beim Meerschweinchen und Kaninchen eine Abnahme der oxydativen und reduzierenden Kraft der Hirnrinde festgestellt, die aber nicht vollkommen aufgehoben war. Sciortino<sup>9)</sup> untersuchte das elektrische Leitvermögen des

<sup>1)</sup> L. Wilhelm, Inaug.-Diss. Bonn 1876.

<sup>2)</sup> J. Bernstein, Moleschotts Untersuchungen zur Naturlehre **10**, 280 (1867).

<sup>3)</sup> Robert, Gaz. des hop. 1853 S. 123.

<sup>4)</sup> E. Hitzig, Arch. f. Anat. u. Physiol. 1873, 397.

<sup>5)</sup> M. Schiff, Arch. f. experim. Pathol. u. Pharmakol. **3**, 171 (1875).

<sup>6)</sup> E. Kraepelin, Über die Beeinflussung einfacher psychischer Vorgänge durch einige Arzneimittel. Jena 1892.<sup>1</sup>

<sup>7)</sup> P. Bergmann, Skand. Archiv f. Physiol. **17**, 60 (1905).

<sup>8)</sup> J. Moldavan u. Fr. Weinfurter, Arch. f. d. ges. Physiol. **157**, 571 (1915).

<sup>9)</sup> A. Sciortino, Osp. Parlermo **3**, 50, zit. nach Zentrbl. f. Biochem. u. Biophysik **11**, 154 (1911).

Gehirns unter dem Einfluß verschiedener Substanzen mit elektiver Wirkung, namentlich des Chloroforms und gibt an, eine Zunahme des Widerstandes, also eine Verminderung der Leitfähigkeit festgestellt zu haben.

Über die Mengen Chloroform, die zur Zeit der Chloroformnarkose und beim Eintritt des Todes im Gehirn und anderen Abschnitten des Zentralnervensystems gefunden werden, sowie über die Gabengrößen, die Narkose bedingen und den Tod bei den verschiedenen Tieren hervorrufen, ist an anderer Stelle berichtet.

Aus den Versuchen Bernsteins (l. c.) ging mit Sicherheit die Tatsache hervor, daß zur Zeit der Allgemeinnarkose bei völligem Verschwinden der Reflexe der periphere Nerv seine Erregbarkeit vollkommen bewahrt hatte.

Im Gegensatz dazu war es seit langem bekannt, daß bei lokaler Einwirkung des Chloroforms in Dampfform oder in Lösung der periphere Nerv gelähmt wird. Bernstein, der diese Wirkung auf den Nerven untersuchte, fand auch schon, daß der Lähmung eine Steigerung der Erregbarkeit vorausging. Zu dem gleichen Ergebnis kamen später Mommsen<sup>1)</sup> und Waller<sup>2)</sup>. Nach Szpilmann und Luchsinger<sup>3)</sup> wird sowohl die Erregbarkeit wie die Leitfähigkeit des peripheren Nerven gesteigert, bzw. gelähmt. Nach Pereles und Sachs<sup>4)</sup> werden die sensiblen Nervenfasern eher gelähmt als die motorischen. Die Ansicht Fröhlichs<sup>5)</sup>, daß es sich bei Einwirkung der Narkotica nur um eine scheinbare Steigerung der Erregbarkeit handele, wurde von Winterstein<sup>6)</sup> widerlegt. Diese Versuche wurden zwar nicht mit Chloroform angestellt, sind aber wohl für alle Narkotica dieser Gruppe zutreffend und müssen aus diesem Grunde hier erwähnt werden.

Nach Alcock<sup>7)</sup> werden die elektrischen Erscheinungen eines peripheren Nerven vom Frosch vernichtet, wenn Chloroform als Dampf auf den ganzen Nerven einwirkt. Wird nur ein Teil des Nerven von der Chloroformwirkung erfaßt, so treten die gleichen Veränderungen auf wie nach Verletzung eines Nerven. Eine Veränderung des Ohmwiderstandes wird im Gegensatz zu den Angaben Wallers, der die verminderte Polarisationsfähigkeit nicht berücksichtigte, nicht gefunden. Auch am ausgeschnittenen Nerven junger Katzen können, wie Alcock weiter gefunden hat, die Veränderungen der negativen Schwankung unter dem Einfluß der Anaesthetica genau in der gleichen Weise wie beim Froschnerven beobachtet werden.

Zu einer lokalen Einwirkung des Chloroforms kommt es auch beim ganzen Tier, bzw. Menschen, wenn das Narkoticum in das dem peripheren Nerven benachbarte Gewebe eingespritzt wird. Zweifellos spielen die durch das eingespritzte Chloroform verursachten Ernährungsschädigungen, Gerinnungsvorgänge, Hämolyse, eine große Rolle bei dem Zustandekommen der Erscheinungen. Egli<sup>8)</sup> zeigte am Meerschweinchen, daß unter diesen Umständen motorische und sensible Lähmung und degenerative Prozesse die Folge einer Chloroforminspritzung sind.

Untersuchungen des Stoffwechsels des peripheren Nerven unter dem Einfluß des Chloroforms sind nicht angestellt worden. Er ist aber nicht anzunehmen,

<sup>1)</sup> J. Mommsen, Virchows Archiv **83**, 243 (1881).

<sup>2)</sup> A. D. Waller, Brain **76**, 569 (1897).

<sup>3)</sup> J. Szpilmann u. B. Luchsinger, Arch. f. d. ges. Physiol. **24**, 347 (1881).

<sup>4)</sup> H. Pereles u. M. Sachs, Arch. f. d. ges. Physiol. **52**, 526 (1892).

<sup>5)</sup> F. W. Fröhlich, Zeitschr. f. allg. Physiol. **3**, 75 (1904).

<sup>6)</sup> H. Winterstein, Die Narkose. Berlin 1919.

<sup>7)</sup> N. H. Alcock, Journ. of Physiol. **28**, 43 (1906); **33**, 6, 27 (1906).

<sup>8)</sup> R. Egli, Inaug.-Diss. Zürich 1915.

daß die Ergebnisse anders ausfallen würden wie unter der Wirkung anderer Narkotica die an passender Stelle erwähnt sind. Hervorgehoben sei die Arbeit von Menten<sup>1)</sup>, der Nerven verschiedener Tierarten (Katze, Hund, Kaninchen, Meerschweinchen, Frosch) in der feuchten Kammer der Einwirkung von Chloroform (Äther- und Alkohol-)dämpfen aussetzte und fand, daß an der narkotisierten Stelle der Nerv sich mit Cobaltinatriumnitrit intensiv gelb und orange färbt. Da diese Reaktion von Macallum<sup>2)</sup> als beweisend für die Anwesenheit des Kaliumions angesehen wird, so zieht Menten die Schlußfolgerung, daß im Nerven eine Anhäufung von Kalium in ionialer Form stattgefunden habe. Die Quelle des Kaliums seien die Lipoide des Nervengewebes, von denen Thudichum<sup>3)</sup> und Fränkel<sup>4)</sup> das Cephalin als besonders reich an Kalium gefunden haben. Durch die Einwirkung des Chloroforms werde das Kalium in ioniale Form übergeführt und lasse sich durch das Cobaltinatriumnitrit nachweisen. Da die Kalisalze sämtlich anästhetisch wirken, so ist Menten offenbar der Ansicht, daß die Lähmung der peripheren Nerven mit dem Auftreten des Kaliumions in Zusammenhang stehe.

**Nervenendigungen.** Daß Chloroform auch auf die sensiblen Nervenendigungen einen Einfluß ausübt, kann aus der Tatsache erschlossen werden, daß bei Applikation auf die äußere Haut des Frosches oder des Menschen zunächst eine Reizung und Hyperästhesie eintritt, die sich durch brennendes Gefühl bemerkbar machen kann. Erst später kommt es zu einer Hypästhesie und Lähmung der sensiblen Endigungen. Wie die motorischen Endigungen sich in dieser Beziehung verhalten, wird einer experimentellen Untersuchung nur schwer zugänglich sein.

Von verschiedenen Forschern ist der Versuch gemacht worden, den Nachweis zu erbringen, daß während der Chloroformeinwirkung und jeder anderen Narkose nicht nur Funktionsänderungen, sondern auch anatomische Veränderungen im Nerven vorhanden sind, die makro- und mikroskopisch einen sichtbaren Ausdruck der Funktionsänderung darstellen würden. Hierher gehören schon die Versuche von Menten, sowie Moldavan und Weinfurter (l. c.). Ebenfalls durch einen Farbstoff versuchte Kempner<sup>5)</sup> mit Hilfe der Bethe'schen Toluidinblaumethode nach Einwirkung auf den peripheren Nerven die Anästhesie sichtbar zu machen. Es gelang ihm bei Chloroform nicht, wohl aber bei anderen Narkoticis. Auch aus viel früherer Zeit stammen derartige Forschungen. Binz und Wilhelm<sup>6)</sup> berichteten, an frischen Zupfpräparaten des Gehirns nach Einwirkung des Chloroforms Trübung des Protoplasmas und Dunklerwerden der Zwischensubstanz der Ganglienzellen gesehen zu haben. Da bei diesen Versuchen die osmotischen Verhältnisse bei den zur Verwendung kommenden Lösungen noch nicht berücksichtigt wurden, so fehlt den Folgerungen die Beweiskraft, die aus anderen Gründen den Versuchsergebnissen von Demoor<sup>7)</sup> Querton<sup>8)</sup>, Stefanowska<sup>9)</sup>, Lugaro<sup>10)</sup> und anderen auch nicht zukommt.

<sup>1)</sup> M. L. Menten, Amer. Journ. of Physiol. **31**, 85 (1912).

<sup>2)</sup> A. B. Macallum, Ergebn. d. Physiol. **11**, 598 (1911).

<sup>3)</sup> Thudichum, Die chemische Konstitution des Gehirns des Menschen u. der Tiere. Tübingen 1901.

<sup>4)</sup> S. Fränkel, Wiener med. Wch. 1909. 2441.

<sup>5)</sup> S. Kempner, Inaug.-Diss. Zürich 1909.

<sup>6)</sup> L. Wilhelm, Inaug.-Diss. Bonn 1876.

<sup>7)</sup> J. Demoor, Trav. Labor. Inst. Solvay **2**, H. 2 (1898).

<sup>8)</sup> L. Querton, Trav. Labor. Inst. Solvay **2**, H. 2 (1898).

<sup>9)</sup> M. Stefanowska, Trav. Labor. Inst. Solvay **1**, H. 3 (1897).

<sup>10)</sup> E. Lugaro, zit. nach H. Winterstein, Die Narkose. Berlin 1919.



Wright<sup>1)</sup> will bei Hunden und Kaninchen verschiedene Veränderungen nicht allein der dendritischen Verzweigungen, sondern auch der Kerne und Kernkörperchen gesehen haben, die mit der Dauer der Narkose zunehmen, aber durchaus reversible Prozesse darstellen. Manaresi<sup>2)</sup> untersuchte das Rückenmark von Fischen, die teils durch Strychnin, teils durch Chloroform getötet waren. Bei der Messung von je 1000 Vorderhornzellen und ebenso vielen aus den Spinalganglien wurde angeblich gefunden, daß die Kernkörperchen im ersten Falle vergrößert und entsprechend der lähmenden Wirkung des Chloroforms in diesem Falle verkleinert seien. Da auch an den Zellen der Spinalganglien gleiche Veränderungen gefunden wurden, so wird auf eine funktionelle Mitbeteiligung dieser geschlossen. Im Gegensatz dazu findet Fränkel<sup>3)</sup>, daß Chloroform (Äther usw.) in den motorischen Vorderhornzellen keine Veränderungen, auch nicht der Nisslschen Körperchen hervorruft. Seine Schlußfolgerung, daß die Vorderhornzellen durch die Narkotica nicht gelähmt werden, ist jedoch irrig. Weil und Frank<sup>4)</sup> haben nachgewiesen, daß bei allen Untersuchungen, bei denen Veränderungen des Gehirns und Rückenmarks mikroskopisch gefunden wurden, Fehler der mikroskopischen Technik vorhanden waren, und Pohl<sup>5)</sup> macht ausdrücklich darauf aufmerksam, daß unter Einwirkung der bei der Narkose im Blut befindlichen Chloroformmengen keine Veränderungen der Ganglienzellen nachweisbar seien.

Ob den Versuchsergebnissen von Lapicque und Legendre<sup>6)</sup> mehr Beweiskraft zukommt, ist noch nicht geprüft worden. Sie fanden nach langdauernder Chloroformnarkose des Frosches eine Quellung des Myelins und zahlreiche Protuberanzen, besonders in der Nähe der Ranvierschen Einschnürungen.

Erwähnt sei schließlich noch eine Arbeit Dresers, der die Größe der Kraft zu berechnen versuchte, mit der Chloroform (und Äther) im Zustand der Narkose von den Nervenzellen festgehalten werden.

**Wirkung auf den Kreislauf.** Die Untersuchungen über den Einfluß des Chloroforms auf den Kreislauf sind außerordentlich zahlreich und beginnen schon kurze Zeit nach Entdeckung der narkotischen Wirkungen. Alle Forscher mit wenigen Ausnahmen stimmen darin überein, daß Chloroform im Gegensatz zu den viel geringeren Wirkungen des Äthers einen schädlichen Einfluß auf den Kreislauf ausübe. Es kann heute als ausgemacht gelten, daß selbst bei vorsichtiger Zufuhr und langsam eintretender Anästhesie eine Senkung des Blutdrucks vorhanden ist. Wie diese Schädigung des Kreislaufs zustande kommt, ob durch Lähmung der Vasomotion oder des Herzens, ob sie lediglich durch reflektorische oder direkte Reizung des Vagus bedingt ist, oder erst sekundär, vielleicht von einer Schädigung der Atmung abhängig ist, darüber sind die Ansichten allerdings lange Zeit geteilt gewesen. Es hat den Anschein, daß gegebenenfalls alle diese Einzelwirkungen, besonders aber der schädliche Einfluß auf Herz und Vasomotion daran beteiligt sind.

Schon 1852 machte Snow<sup>7)</sup> die Beobachtung, daß der Herzschlag sich in der Narkose verlangsamt und bisweilen bis auf 40—44 Schläge in der Minute zurückgehen könne. Im Anfang der Narkose, im sog. Excitationsstadium,

<sup>1)</sup> H. Wright, Journ. of Physiol. **26**, 30 (1901) u. **26**, 367 (1901).

<sup>2)</sup> G. Manaresi, Riv. di Patologia nervosa e mentale 1896, Nr. 7.

<sup>3)</sup> A. Fränkel, Inaug.-Diss. Berlin 1898.

<sup>4)</sup> R. Weil u. R. Frank, Arch. of neurol. and psychopath. **2**, 567 (1899).

<sup>5)</sup> J. Pohl, Arch. f. experim. Path. u. Pharmakol. **28**, 239 (1891).

<sup>6)</sup> L. Lapicque u. R. Legendre, Compt. rend. de la soc. de biol. **77**, 284 (1914).

<sup>7)</sup> Snow, zit. nach J. G. Spencer, Arch. f. experim. Pathol. u. Pharmakol. **33**, 407 (1894).

kommt es zu einer Pulsbeschleunigung, die beim Menschen meist nicht sehr bedeutend ist und durch die allgemeine motorische Unruhe erklärt wird (Lösch<sup>1)</sup>. Auch MacWilliam<sup>2)</sup> sah bei der Katze in diesem Stadium eine starke Beschleunigung des Herzschlages, die im weiteren Verlauf wieder verschwindet.

Am Tier, und da wiederum am stärksten und häufigsten am Kaninchen, wird anfangs, schon bei den ersten Atemzügen chloroformhaltiger Luft eine sehr starke Verlangsamung des Herzschlages beobachtet, die unter Umständen zu völligem Stillstand des Herzens führen kann. Dieulafoy und Krishaber<sup>3)</sup>, Holmgren<sup>4)</sup> und Kratschmer<sup>5)</sup> zeigten, daß es sich hier um einen reflektorischen Vorgang handele, da nur bei ausschließlicher Einwirkung des Chloroforms auf Nase und Kehlkopf die Pulsverlangsamung zustande komme, dagegen bei Einführung zu den tieferen Teilen der Luftwege, also bei Zuführung des Chloroforms durch eine Trachealkanüle beim tracheotomierten Tiere eine derartige Wirkung nicht sichtbar ist. Die Angabe Dogiels<sup>6)</sup>, daß die reflektorische Reizung des Vagus von der Schleimhaut des gesamten Respirationstraktes ausgelöst werde, hat sich nicht bestätigt. Nach doppelseitiger Vagotomie oder Atropinisierung des Tieres bleibt die Wirkung gleichfalls aus, während nach Durchschneidung des N. olfactorius, der Nn. laryngei die Verlangsamung des Herzschlages unverändert zustande kommt. Auch durch die Bepinselung der Nasenschleimhaut mit Cocain wird der Reflex unterdrückt [Laborde<sup>7)</sup>, Rosenberg<sup>8)</sup>].

<sup>1)</sup> C. Lösch, Inaug.-Diss. Erlangen 1848.

<sup>2)</sup> J. A. Mac William, Journ. of Physiol. **25**, 233 (1894).

<sup>3)</sup> Dieulafoy u. Krishaber, Gaz. des hôp. **55**, 214 (1869).

<sup>4)</sup> Fr. Holmgren, Upsala Läkär. Förh. **2**, 134 (1867).

<sup>5)</sup> Fl. Kratschmer, Sitzungsber. d. Wiener Akad. **62**, 3. Abt. zit. nach R. Heinz, Handb. d. experim. Pathol. u. Pharmakol. Jena 1906.

<sup>6)</sup> J. Dogiel, Arch. f. [Anat. u.] Physiol. 1866, 231 u. 415.

<sup>7)</sup> Laborde, Bull. d. l'acad. de méd. **29**, 46 (1893).

<sup>8)</sup> M. Rosenberg, Berlin. klin. Wochenschr. 1895, 14.

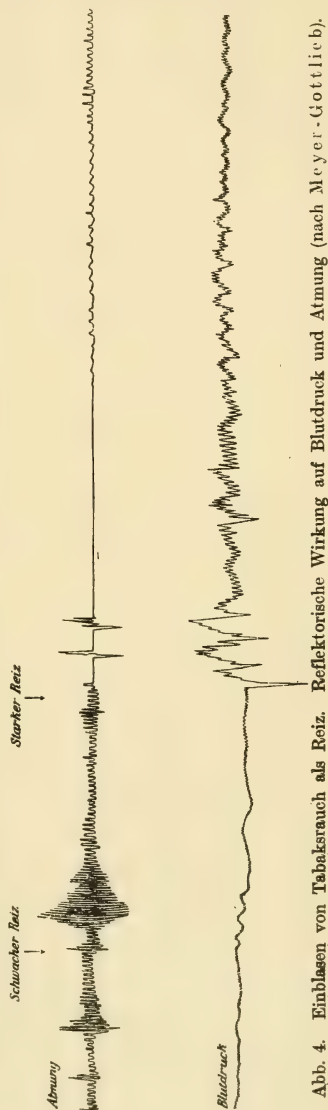


Abb. 4. Einblasen von Tabakrauch als Reiz. Reflektorische Wirkung auf Blutdruck und Atmung (nach Meyer-Gottlieb).

Bereits Dogiel hat gezeigt, daß die reflektorische Herzverlangsamung keine spezifische Wirkung des Chloroforms ist, sondern daß sie auch bei Einatmung von Äther, Alkohol, Essigsäure, Ammoniak usw. beobachtet wird. Also jede die Schleimhaut reizende Substanz löst diese Verlangsamung des Herzschlages aus. Ein nie mißglückender Vorlesungsversuch ist es, einem Kaninchen Tabaksrauch oder Ammoniakdämpfe in die Nase zu blasen, um an einer in das Herz eingestochenen Nadel die Verlangsamung bzw. den Stillstand des Herzens zu erkennen, der eine durch Reizung der Trigeminusendigungen in der Pars respiratoria der Nasenschleimhaut reflektorisch bedingte Erregung des Herzvagus darstellt.

Beim Menschen ist der Reflex, wenn überhaupt vorhanden, nur schwach ausgebildet. Doch sollen schwächliche Individuen, besonders mit lymphatischem Habitus, Leute mit Insuffizienz der Tricuspidalklappe oder Myodegeneratio cordis ihn in erhöhtem Maße aufweisen (Francois-Frank<sup>1)</sup>).

Die Pulsverlangsamung, die im weiteren Verlauf der Narkose nach Überwindung des Excitationsstadiums auftritt, ist aber nicht auf eine reflektorische Reizung des Vagus zurückzuführen. Zwar ist sie zunächst sehr unbedeutend, wenn das Versuchstier vorher vagotomiert oder atropinisiert worden war, ist aber doch immer vorhanden. Sabbatani<sup>2)</sup> gibt allerdings an, eine Verlangsamung unter diesen Bedingungen nicht gesehen zu haben und schließt daraus, daß doch Vagusreizung die Verlangsamung bedinge. Aber andererseits zeigte Elfstrand<sup>3)</sup>, daß unter dem Einfluß einer Chloroform-Äthernarkose der Erfolg einer faradischen Reizung des Vagus allmählich abnimmt, so daß selbst stärkste Reize keinen Stillstand mehr hervorrufen; Fradis<sup>4)</sup> gibt an, daß beim Kaninchen zu einer Zeit, zu der noch kein wesentlicher Einfluß auf die motorischen Apparate des Herzens vom Chloroform ausgeübt wird, eine deutliche Minderung der Vaguserregbarkeit vorhanden ist, die sogar bis zur Unerregbarkeit fortschreiten kann. Auch Embley<sup>5)</sup> wies eine Lähmung nach anfänglicher Steigerung der Erregbarkeit des Vagus nach.

Wenn im Verlauf der Narkose die geschilderte Pulsverlangsamung, die bei hohen Gaben des Anaestheticums immer weiter fortschreitet, weder durch eine unmittelbare, noch eine reflektorische Wirkung auf den Vagus zustande kommt, so kann sie eigentlich nur durch eine Beeinflussung des Herzens selbst hervorgerufen sein. In der Tat stimmen die Ergebnisse der Untersuchungen des Herzens unter Einfluß des Chloroforms gut damit überein.

Demarquay<sup>6)</sup> behauptet zwar, daß ein Kaninchenherz in Chloroformdämpfen ebensolange schlage wie in freier Luft, aber bereits Clemens<sup>7)</sup> zeigt im gleichen Jahre, daß ein Froschherz unter Einwirkung von Chloroformdämpfen zum Stillstand kommt, was vom englischen Chloroformkomitee auch bestätigt wurde. Die lähmende Wirkung ist auch von allen Untersuchern gefunden worden, wobei hervorgehoben werden muß, daß eine wirklich erregende Wirkung bisher kaum einmal beobachtet werden konnte.

<sup>1)</sup> Ch. A. Francois - Frank, Bull. d. l'acad. d. Sc. **21**, 552 (1890).

<sup>2)</sup> L. Sabbatani, Ann. de Chim. 1894, 209, zit. nach Virch.-Hirsch, Jahresbericht **29**, I, 386 (1895).

<sup>3)</sup> M. Elfstrand, Arch. f. experim. Pathol. u. Pharm. **43**, 435 (1900).

<sup>4)</sup> Sch. Fradis, Inaug.-Diss. Bern 1916.

<sup>5)</sup> E. H. Embley, Brit. med. Journ. April 1902 u. Journ. of Physiol. **28**, 1 (1902).

<sup>6)</sup> Demarquay, Gaz. des hop. 1853, Nr. 123, zit. nach M. Mohaupt, Inaug.-Diss. Leipzig 1899.

<sup>7)</sup> Clemens 1853 zit. n. Mohaupt.



Bandler<sup>1)</sup> fand am ganglienlosen Daphnienherzen unter dem Einfluß großer, aber nicht näher bestimmter Chloroformmengen einen diastolischen Stillstand. Das endgültige Aufhören des Herzschlages erfolgt aber im kontrahierten Zustande, wahrscheinlich eine Folge der hohen Chloroformkonzentration. Pickering<sup>2)</sup> stellte am noch ganglienfreien Herzen des Hühnerembryos einen diastolischen Herzstillstand fest, nachdem schon vorher eine starke Verlangsamung eingetreten war. Beim isolierten Herzen des Hechtes bedingt Chloroform nach den Angaben Beresins<sup>3)</sup> schon nach 4 Minuten langer Einwirkung einen diastolischen Herzstillstand. Am Limulusherzen, bei dem die motorischen Ganglienzellen gesondert vom Herzmuskel der Untersuchung zugänglich sind, wies Carlson<sup>4)</sup> nach, daß die Chloroformwirkung sich in nichts von der auf das Vertebratenherz unterscheidet, und Meek<sup>5)</sup> fand an dem gleichen Versuchsobjekt, daß die Lähmung nacheinander die Ganglienzellen, den motorischen Nerven und zuletzt den Muskel erfaßt.

Dieballa<sup>6)</sup>, Zoepfel<sup>7)</sup> und Nissenboym<sup>8)</sup> untersuchten in Schmiedeberts Laboratorium neben anderen Substanzen auch das Chloroform quantitativ auf seine Wirksamkeit. Als letale Dosis für das Froschherz am Williamschen Apparat gilt die Konzentration, die nach  $\frac{1}{2}$  Stunde Stillstand hervorruft. Sie beträgt 1,26 g im l; die 16 mal kleinere Gabe von 0,079 g ist unwirksam. Zum Vergleich der Giftigkeit des Chloroforms mit einer Reihe anderer Substanzen sind in der Tabelle die von den genannten Untersuchern gefundenen Werte für die letale Konzentration zusammengestellt.

Tabelle.

Substanz	g in 1 Liter	Molekulargewicht	g Mol. in 1 Liter	Molekular-Verhältnis
Chloroform . . . . .	1,26—1,68	119	0,0106—0,0140	1
Bromural . . . . .	1,38	223	0,00618	0,44
Trional . . . . .	1,76	242	0,00719	0,55
Neuronal . . . . .	1,61	194	0,0083	0,60
Chloralhydrat . . . . .	1,88	165	0,0113	0,80
Veronal . . . . .	3,84	184	0,0208	1,5
Äthylchlorid . . . . .	1,60	64,5	0,0248	2,0
Methylenchlorid . . . . .	3,95	85	0,0464	4,0
Propylchlorid . . . . .	3,95	78,5	0,0503	5,0
Propyläthyläther . . . . .	5,58	88	0,0690	6,0
Bromäthyl . . . . .	13,92	109	0,1276	12,0
Methylendiäthyläther . . . . .	13,32	104	0,1280	12,0
Urethan . . . . .	22,40	89	0,2510	24,0
Äther . . . . .	28,44	74	0,384	36,0
Alkohol . . . . .	50,0	46	1,0870	77,0
Alkohol . . . . .	64,0	46	1,3913	99,0
Alkohol . . . . .	94,09	46	2,045	192,0

Im Gegensatz dazu findet Hahn<sup>9)</sup> mit dem Kroneckerschen Froschherzmanometer unter Einwirkung von  $2,5 \frac{0}{100}$  Chloroform in Kalbsblut oder Serum

<sup>1)</sup> V. Bandler, Arch. f. experim. Pathol. u. Pharm. **34**, 392 (1894).

<sup>2)</sup> J. W. Pickering, Journ. of Physiol. **14**, 383 (1893).

<sup>3)</sup> W. J. Beresin, Pflügers Arch. **150**, 549 (1913).

<sup>4)</sup> A. J. Carlson, Amer. Journ. of Physiol. **17**, 177 (1906).

<sup>5)</sup> W. J. Meek, Amer. Journ. of Physiol. **21**, 230 (1908).

<sup>6)</sup> G. Dieballa, Arch. f. experim. Pathol. u. Pharmakol. **34**, 137 (1894).

<sup>7)</sup> R. Zoepfel, Arch. f. experim. Pathol. u. Pharmakol. **49**, 89 (1903).

<sup>8)</sup> B. Nissenboym, Inaug.-Diss. Straßburg 1914.

<sup>9)</sup> A. Hahn, Arch. f. Anat. u. Physiol. Suppl. 1910, 199.

gelöst, eine Beschleunigung des Herzschlages. Gleichzeitig trat eine Verkleinerung der Systolen ein, bei  $50/100$  war die Kontraktion kaum noch wahrzunehmen.

Faradische Reizung des Herzens blieb ohne Erfolg. Eine völlige Erholung kam auch dann nicht zustande, wenn das Herz nach Vergiftung mit  $2,50/100$ . Chloroformlösung längere Zeit mit giftfreier Lösung durchspült wurde. Es ist das die einzige Angabe, daß Chloroform eine Beschleunigung des Herzschlages hervorrufen könne.

Am Schildkrötenherz stellte Vernon<sup>1)</sup> fest, daß die Abnahme der Herzsystole und eine Verlangsamung infolge der Einwirkung des Chloroforms bis zu einem gewissen Grade der Konzentration fast proportional geht. Durch eine giftfreie Lösung kommt es zur Erholung. Nach der Ansicht des Verfassers geht Chloroform, Alkohol, Äther eine lockere molekulare Verbindung mit den kolloiden Lipoiden oder anderen Zellbestandteilen ein.

Schmiedeberg<sup>2)</sup> führt in seinem Lehrbuch einen leicht auszuführenden Vorlesungsversuch am bloßgelegten Froschherzen an. Wird das Froschherz mit chloroformhaltiger Kochsalzlösung gespült, so tritt unter Verlangsamung Stillstand des Herzens auf. Nach Wegwaschen der Giftlösung beginnt das Herz wieder zu schlagen. Es wird so Vergiftung und Erholung in einfacher Weise gezeigt. Das gleiche ist in der Abbildung<sup>3)</sup> am isolierten Froschherzen sichtbar.

Die Wirkung des Chloroforms auf das Froschherz versuchte Bornstein<sup>3)</sup> genauer zu analysieren. Er kommt zu dem Ergebnis, daß zuerst die Geschwindigkeit, mit der die Kontraktilität und Anspruchsfähigkeit des Herzens nach jeder Systole zu ihrer optimalen Höhe zurückkehren, beschleunigt wird (positiv-rhythmotrope, bzw. rhythmobathmotrope Wirkung). Die nach jeder Systole erreichbare Kontraktionshöhe und Anspruchsfähigkeit bleiben lange bestehen und nehmen erst in späteren Stadien der Vergiftung ab (negativ-inotrope, bzw. bathmotrope Wirkung). Die Reizerzeugung und die Fortpflanzungsgeschwindigkeit werden vermindert. \*Der rythmobathmotropen Wirkung liegt ein irreversibler, der bathmotropen ein reversibler Prozeß zugrunde.

Dreyer<sup>4)</sup> stellte am Froschherzen fest, daß

<sup>1)</sup> H. M. Vernon, Journ. of Physiol. **41**, 194 (1910).

<sup>2)</sup> O. Schmiedeberg, Grundriß der Arzneimittellehre. 7. Aufl. Leipzig 1913.

<sup>3)</sup> A. Bornstein, Arch. f. Anat. u. Physiol. 1907, 383.

<sup>4)</sup> C. Dreyer, Inaug.-Diss. Gießen 1906.

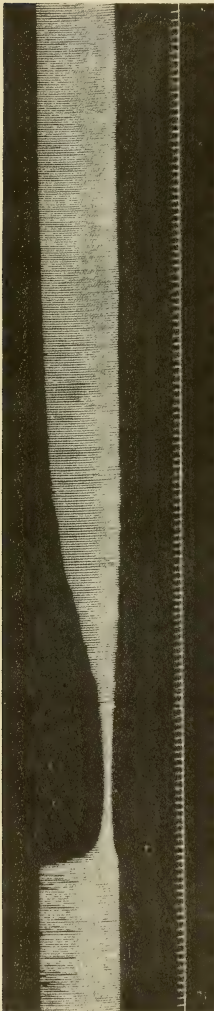


Abb. 5. Straubisches Herzpräparat. Lähmung durch Chloroform und Erholung durch giftfreie Ringerlösung.

der Herzmuskel unter der Einwirkung des Chloroforms (2 Tropfen auf 100 ccm Ringerlösung) seine ihm eigentümlichen Eigenschaften verliere, da auf Reizung mit dem faradischen Strom echter Tetanus eintritt.

Rasche<sup>1)</sup> führte am freigelegten Herzen von *Emys europaea* und *Rana esculenta*, aber auch an Tauben, Hunden und Kaninchen ähnliche Versuche wie Bornstein aus, nur daß die Zuführung des Chloroforms per Inhalationem geschah. Es zeigte sich dabei meist eine negativ inotrope Wirkung, sowie langdauernder Vorhofstillstand. Auch rhythmisch inotrope Schwankungen und periodische Stillstände von Vorhof und Ventrikel traten auf; in manchen Fällen waren negativ dromotrope Zustände zu beobachten. Am überlebenden, nach Langendorffscher Methode durchspülten Warmblüterherzen war jedoch unter Chloroformeinwirkung nur eine negativ chronotrope und inotrope Wirkung zu sehen.

Am isolierten Warmblüterherzen sind außer den schon erwähnten Versuchen Rasches solche von Brodie<sup>2)</sup>, Tunicliffe und Rosenheim<sup>3)</sup>, Sherrington und Sowton<sup>4)</sup>, Semitschow<sup>5)</sup>, sowie Loeb<sup>6)</sup> angestellt worden, die die am Kaltblüter gefundenen Ergebnisse im wesentlichen bestätigten: Verlangsamung und bei hohen Konzentrationen Stillstand des Herzens in Diastole. Nur Tunicliffe und Rosenheim geben an, daß bei einer Lösung von 1:25 000 in Sauerstoff gesättigter Locke-Lösung die Herzschläge seltener und

<sup>1)</sup> A. Rasche, Zeitschr. f. Biolog. 55, 469 (1911).

<sup>2)</sup> T. G. Brodie, Intern. Physiol. Kongr. Turin 1901.

<sup>3)</sup> F. W. Tunicliffe u. O. Rosenheim, Journ. of Physiol. 29, 15 (1903).

<sup>4)</sup> C. S. Sherrington u. G. C. M. Sowton, Brit. med. Journ. II, 162 (1904).

<sup>5)</sup> A. W. Semitschow, Russk. Wrat-sch. 1910, Nr. 6.

<sup>6)</sup> O. Loeb, Arch. f. experim. Pathol. u. Pharmakol. 51, 64 (1903).

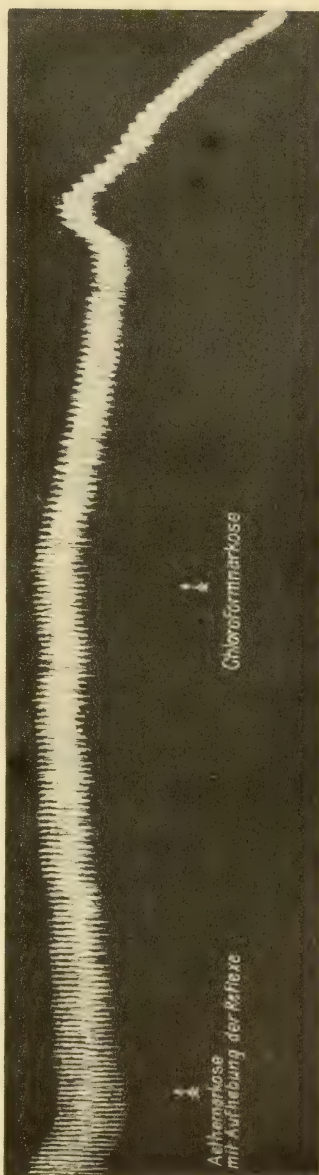


Abb. 6. Blutdruckversuch an der Katze. Zunächst tiefe Äthernarkose mit Aufhebung der Reflexe. Blutdruck bleibt hoch und steigt sogar etwas an. Bei Beginn der Chloroformarkose Absinken des Blutdrucks.



kräftiger werden. Die für die toxische Wirkung von den verschiedenen Forschern angegebenen Konzentrationen stimmen untereinander keineswegs überein. Sherrington und Sowton machen darauf aufmerksam, daß je nach der Zusammensetzung der Nährflüssigkeit, die durch das Koronargefäßsystem des Herzens geschickt wird, die wirksamen Konzentrationen verschieden sind. Bei Verwendung von Ringerlösung wird schon durch eine Konzentration von 1:150 000 eine Verschlechterung der Tätigkeit des isolierten Katzenherzens verursacht, während die Chloroformkonzentration im verdünnten Blut 12mal größer sein muß, um die gleichen Wirkungen zu erzielen, da ein großer Teil von gewissen Bestandteilen des Blutes festgehalten und nicht an das Herz abgegeben wird. Loeb hat außerdem noch den Einfluß des Chloroforms auf die Kranzgefäße untersucht und gefunden, daß es keinen Einfluß auf die Weite der Gefäße ausübt.

Bock<sup>1)</sup> hat mit seiner Methode ebenso wie Embley und Martin<sup>2)</sup> mit der Bock-Heringsschen Methode die Wirkung des Chloroforms untersucht. Die Ergebnisse waren etwa die gleichen wie beim Langendorffschen Präparat: Verlangsamung und Schwächung. Das Ergebnis der Bockschen Versuche gibt die Tabelle wieder.

Tabelle.

Versuchsnummer	Vor der Chloroforminhalation		Dauer der Inhalation	Am Schluß der Inhalation		Druck 1' nach dem Authören der Chloroform-zufuhr
	Druck in mm/Hg	Pulsfrequenz		Druck in mm/Hg	Pulsfrequenz	
1	128	168	5'	82	140	78
2	124	195	6'	50	66	40
3	108*	165	7'	50	90	40
4	83	144	4'	58	144	54
5	112	ungef. 110	6' 30''	55	98	43
6	122	220	4'	28	24	24

Bei einem Vergleich der Konzentrationen, die beim isolierten Warmblüterherzen und beim Herzen im ganzen Tiere toxische Wirkung ausüben, ergibt sich, daß das isolierte Herz ungleich empfindlicher zu sein scheint. Nach Sherrington und Sowton würde die Durchströmungsflüssigkeit, die nur ungefähr 10 mg auf 100 ccm Blut enthält, toxische Wirkung entfalten, während bei leichter Narkose etwa 30 mg im Blut vorhanden sind. Beim Bock-Heringsschen Versuch lassen sich derartige Vergleiche ohne Blutanalysen nicht anstellen.

Schon sehr früh setzten Versuche ein, die das Herz im Zusammenhang mit dem ganzen Kreislauf des Tieres unter Chloroformwirkung zum Gegenstand der Untersuchung hatten. Lenz<sup>4)</sup>, Gall<sup>5)</sup>, Brunner<sup>6)</sup>, das englische Chloroformkomitee<sup>7)</sup> fanden in der Narkose ein Absinken des Blutdrucks, und Scheinsson<sup>8)</sup> suchte die Ursache dieser Blutdruckerniedrigung zu

<sup>1)</sup> J. Bock, Arch. f. experim. Pathol. u. Pharmakol. **41**, 158 (1891).

<sup>2)</sup> E. H. Embley u. C. J. Martin, Journ. of Physiol. **32**, 147 (1905).

<sup>3)</sup> E. H. Embley, Journ. of Physiol. **28**, 1 (1902).

<sup>4)</sup> Lenz, Inaug.-Diss. Dorpat 1853, zit. nach M. Mohaupt, Inaug.-Diss. Leipzig 1899.

<sup>5)</sup> Gall, Inaug.-Diss. Tübingen 1856.

<sup>6)</sup> Brunner, zit. nach Mohaupt, M.

<sup>7)</sup> Chloroformcomité, Med. Chir. Transact. **47**, 323 (1864).

<sup>8)</sup> J. Scheinsson, Inaug.-Diss. Dorpat 1867.

erklären, die beispielsweise bei der Katze während tiefer Narkose den ursprünglichen Druck bis auf 27—38% senkte. Der Abfall des Blutdrucks trat auch ein, wenn die Aorta und Arteria coeliaca abgeklemmt, das Rückenmark durchschnitten und die Vago- und Sympathicotomie ausgeführt war, so daß weder das vasomotorische Zentrum noch eine periphere Wirkung auf das große Gefäßsystem des Splanchnicus noch ein Einfluß des Zentralnervensystems (Vagus) möglich erschien. Aus diesem Befund konnte Scheinsson den Schluß ziehen, daß die schädigende Wirkung des Chloroforms auf die Herzleistung einen wesentlichen Anteil an dem Zustandekommen der Blutdrucksenkung ausübt. Das Chloroform wirkt somit in hohem Grade herabsetzend auf die Energie der Herztätigkeit.

Diese Angaben fanden ihre Bestätigung in Versuchen von Gaskell und Shore<sup>1)</sup> mit Hilfe eines gekreuzten Kreislaufes bei Hunden. Das cerebrale Ende einer oder beider Carotiden wird mit den herzwärts gelegenen Carotidenenden eines zweiten Tieres verbunden, so daß das Gehirn des ersten Tieres vom Herzen des zweiten mit Blut versorgt wird, das durch eine gleiche Verbindung zwischen den Venae jugulares zum zweiten Tier zurückkehrt. Bei der Chloroformnarkose (per inhalationem) des zweiten Tieres kommt es wohl zu einem Abfall des Blutdruckes dieses Tieres, während bei dem Hunde, dessen Gehirn durch chloroformhaltiges Blut versorgt wird, eher eine Blutdrucksteigerung eintritt. Die beiden Forscher schließen aus diesen Versuchen, daß die Blutdrucksenkung durch ein Erlahmen der Herzkraft bedingt ist.

Lawrie<sup>2)</sup> kommt mit der gleichen Methode allerdings zu anderen Ergebnissen. Es ist nicht ausgeschlossen, daß Unterschiede der zugeführten Chloroformmengen oder Konzentrationen verschiedene Ergebnisse zeitigten. François-Franck<sup>3)</sup> betont, daß durch Chloroform ein von der Atmung und dem vasomotorischen Zentrum unabhängiger und unmittelbarer Einfluß auf die Herztätigkeit ausgeübt wird, der selbst bei äußerst kleinen Chloroformgaben auftritt, sobald man das chloroformhaltige Blut durch Unterbindung der großen Gefäße zwingt, zunächst die Kranzarterie zu durchlaufen. Ebenso kommt Cushny<sup>4)</sup> zu dem Ergebnis, daß das Herz in der Chloroformnarkose geschwächt wird.

Die Einwirkung übermäßiger Chloroformgaben äußert sich nicht in einfachem Stillstand des Herzens, sondern oftmals in starken Störungen der Koordination des Herzschlages, so daß es zum sog. Herzflimmern kommen kann. Solche Beobachtungen wurden von Ratimoff<sup>5)</sup>, Schmey<sup>6)</sup>, Busquet und Pachon<sup>7)</sup>, Hering<sup>8)</sup> und anderen gemacht. Schmey hat den Eintritt dieser unkoordinierten Herzbewegungen beim Kaninchen und Hund näher untersucht. Zum Narkotisieren wurde mit Chloroformdampf gesättigte Luft benutzt. Er setzt das Flimmern des Herzens unter Einwirkung des Chloroforms in Vergleich zu derselben Erscheinung nach mechanischer Verletzung bestimmter Herzteile. Hering will die Wahrnehmung gemacht haben, daß die Tiere um so eher durch Herzflimmern sterben, je aufgeregter sie vorher gewesen sind. Er hält den Zustand für einen Ausdruck einer Übererregbarkeit.

<sup>1)</sup> Gaskell u. L. A. Shore, Brit. Journ. 1893, **105**, 164, 222.

<sup>2)</sup> E. Lawrie, The Lancet Nr. 3624, 289 (1893).

<sup>3)</sup> Ch. A. François-Franck, Bull. de l'Acad. d. Sc. Nr. 21, 552 (1890).

<sup>4)</sup> A. Cushny, Zeitschr. f. Biol. **28**, 365 (1891).

<sup>5)</sup> Ratimoff, Arch. f. Anat. u. Physiol. 1884, 576.

<sup>6)</sup> F. Schmey, Inaug.-Diss. Berlin 1885.

<sup>7)</sup> H. Busquet u. V. Pachon, Compt. rend. de la soc. de biol. **66**, 90 (1907).

<sup>8)</sup> H. E. Hering, Münch. med. Wochenschr. **62**, 521 (1916).

Auch Hecht und Nobel<sup>1)</sup> scheinen sehr erhebliche Chloroformkonzentrationen angewandt zu haben, wenn sie mit Hilfe des Elektrokardiogramms zeigen, daß bei vorgeschrittener Narkose Reizleitungsstörungen, teils in Form partieller Überleitungsstörungen, teils vollständiger Dissoziation auftreten. Nach Vagotomie und Atropinisierung gehen die Störungen zurück, sind aber manchmal auch noch nach Ausschaltung des Vagus vorhanden und müssen deshalb auf Störungen im Hischen Bündel zurückgeführt werden.

Jedenfalls muß betont werden, daß derartige Störungen im ganzen Tier während der gewöhnlichen Narkose nicht vorzukommen scheinen; da sind die typischen Folgen der Chloroformwirkung Verlangsamung und Abnahme der Kontraktionsgröße des Herzens. Es sei schließlich noch erwähnt, daß Steiner<sup>2)</sup> schon 1871 zeigte, daß der Muskelstrom von Herzen chloroformierter Tiere viel schneller aufhört als bei mechanisch getöteten.

Von Schmidt<sup>3)</sup> und Lissauer<sup>4)</sup> wurde versucht, durch mikroskopische Untersuchungen anatomische Unterlagen für die funktionellen Störungen zu erhalten. Schmidt fand an Kaninchen, Hunden und Affen je nach der Dauer der Narkose wechselnde Veränderungen, Degeneration und Schwund der Gebilde, die den Nißschen Schollen entsprechen. Nach mehrstündiger Narkose tritt Schrumpfung der Zellen und Vakuolenbildung auf. Auch Lissauer scheint ähnliche Bilder gesehen zu haben.

Aus den geschilderten Versuchen geht die Tatsache hervor, daß die am ganzen Tier beobachtete Blutdrucksenkung unter Einfluß des Chloroforms zu einem erheblichen Teil durch die Schädigung des Herzens bedingt ist. Aber schon Scheinsson konnte beweisen, daß auch vasomotorische Einflüsse daran beteiligt sind.

Er zeigte, daß während der Chloroformnarkose die Ohrgefäße des Kaninchens erweitert sind und dementsprechend auch ihre Temperatur steigt; besonders auffällig tritt dies hervor, wenn diese mit der verminderten Temperatur des Mastdarms verglichen wird. Daß die durch Chloroform verursachte Erweiterung der Ohrgefäße nicht durch eine periphere Lähmung zustande kommt, geht daraus hervor, daß bei Reizung des durchschnittenen Sympathicus selbst in tiefster Narkose eine Verengung stattfindet. Es muß demzufolge die Erweiterung der Gefäße auf eine Lähmung des vasomotorischen Zentrums bezogen werden. Dieser grundlegende Versuch ist später kaum umgestoßen worden. Pilcher und Sollmann<sup>5)</sup> isolierten die Organe, ließen sie aber im Zusammenhang mit den nervösen Zentren. Sie fanden dabei eine vom vasomotorischen Zentrum ausgehende Gefäßerweiterung in diesen partiell isolierten Organen unter Einwirkung des Chloroforms. Allerdings wird das vasomotorische Zentrum zum mindesten in leichter Narkose nicht vollständig unerregbar, da es auf Reizung des Nervus ischiadicus durch eine Erhöhung des Blutdrucks antwortet. Auch bei schnell sinkendem Blutdruck oder infolge von Asphyxie kann das vasomotorische Zentrum, wie bei jeder Erstickung, noch erregt werden (Pilcher und Sollmann). Geringe Reize allerdings, wie der Kältereiz auf die äußere Haut, sind während der tiefen Chloroformnarkose kaum oder gar nicht mehr imstande, den Blutdruck zu steigern (Stursberg<sup>6)</sup>).

<sup>1)</sup> A. F. Hecht u. E. Nobel, Zeitschr. f. experim. Med. **1**, 23 (1913).

<sup>2)</sup> Steiner, Arch. f. klin. Chir. **12**, 776 (1871).

<sup>3)</sup> G. Schmidt, Arch. f. Anat. u. Physiol. 1897, 533.

<sup>4)</sup> M. Lissauer, Virchows Archiv **218**, 263 (1914).

<sup>5)</sup> J. D. Pilcher u. T. Sollmann, Journ. of Pharmacol. **6**, 323 (1915).

<sup>6)</sup> H. Stursberg, Mitt. a. d. Grenzgeb. d. inn. Med. u. Chir. **22**, 1 (1910).



Ganz im Anfang der Chloroformzufuhr ist häufig eine Steigerung des Blutdruckes beobachtet worden (Kratschmer l. c.), die allerdings schnell vorüber zu gehen scheint und reflektorisch bedingt sein soll. Ob nicht auch eine kurzdauernde direkte Erregung des vasomotorischen Zentrums eine Rolle dabei spielt, muß vorläufig unentschieden bleiben. Wenn aber andererseits François-Franck (l. c.) zu Beginn der Narkose durch plethysmographische Versuche eine Volumenabnahme der Gefäße eintreten sah, so braucht diese Erscheinung nicht ohne weiteres durch eine Vasokonstriktion erklärt zu werden, sondern es muß auch daran gedacht werden, daß bei einer Gefäßerweiterung im Splanchnicusgebiet die Volumensabnahme sekundär bedingt ist, indem das Blut aus der Peripherie abfließt. Es würde sich also hier um einen rein passiven Vorgang handeln (vgl. Pick).

Durch Versuche von Schäfer und Scharlieb<sup>1)</sup> wurde die Frage aufgeworfen, ob eine periphere Beeinflussung der Gefäße an den Veränderungen des Blutdruckes beteiligt ist, indem entweder die Lähmung des vasomotorischen Zentrums durch eine peripher bedingte Erweiterung unterstützt oder durch eine Vasokonstriktion ihr entgegengewirkt wird. Die genannten Forscher fanden, daß beim Frosch die Durchströmung mit einer Chloroformkochsalzlösung eine Verengerung der kleinen Gefäße zur Folge hat. Filehne und Biberfeld<sup>2)</sup> bestätigten dies, zeigten jedoch, daß Chloroformlösungen von 1:200 oder 1:500 in Ring-

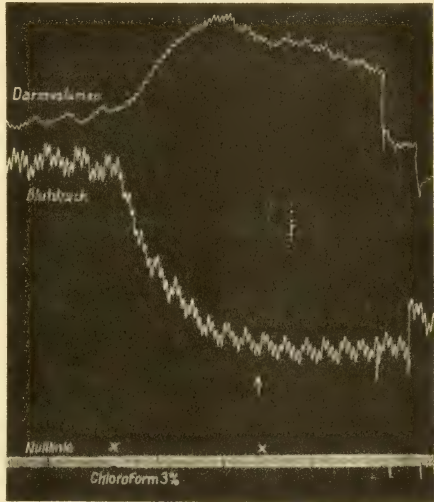


Abb. 7. Abfall des Carotidruks bei Zunahme der Blutfüllung des Darmes.

lösungen „materielle“ Veränderungen, bestehend in Trübung und mehr oder weniger starker Undurchgängigkeit der Gefäße hervorrufen. Daß jedenfalls während einer Narkose eine Verengerung der Gefäße nicht sichtbar wird, geht aus den früheren Versuchen von Pick<sup>3)</sup> hervor. Nach diesem Forscher „bewirkt Chloroform nach vorübergehender Blutdrucksteigerung tiefe Senkung. In diesem Stadium ist die Ausflußmenge aus den Venen der Körperperipherie vermindert, aus der Meseraica und der Jugularis vermehrt. Eine solche Vermehrung der Ausflußmenge bei so verminderter vis a tergo ist nur durch Erweiterung der betreffenden Ge-

<sup>1)</sup> E. A. Schäfer u. H. J. Scharlieb, Transact. Royal Soc. Edinburgh **41**, 311 (1904/05) u. Journ. of Physiol. **29**, 17 (1904).

<sup>2)</sup> W. Filehne u. J. Biberfeld, Zeitschr. f. experim. Pathol. u. Therap. **3**, 172 (1906).

<sup>3)</sup> Fr. Pick, Arch. f. experim. Pathol. u. Pharmacol. **42**, 399 (1899).

faße zu deuten. Es geht also die Chloroformnarkose einher mit Gefäßerweiterung im Abdomen und Gehirn.“

Zu einem ähnlichen Ergebnis kommen Embley und Martin<sup>1)</sup>, die durch plethysmographische Versuche feststellten, daß zur Zeit der Blutdrucksenkung das Darmvolumen vermehrt ist. Versuche am isolierten Organ ergaben nach diesen Forschern unter Einwirkung von Chloroformkonzentrationen wie sie nach Einatmung von 1–3% Chloroformluftgemischen im Blut vorhanden sind, eine Gefäßerweiterung der Niere und des Darmes, die auf eine Lähmung des vasomuskulären Gefäßapparates zu beziehen ist. Demgegenüber gibt aber Campbell<sup>2)</sup> wieder an, daß die Durchströmung der Organe mit chloroformhaltiger Ringerlösung (bis 1:600) immer zu einer Vasokonstriktion führt. Nur die Nierengefäße erweitern sich. Bei Durchspülung mit Sauerstoff gesättigtem, chloroformhaltigem defibriniertem Blut kommt es allerdings zu einer Erweiterung.

Wenn auch gewisse Widersprüche zwischen Schäfer und Scharlieb, sowie Campbell einerseits und Embley und Martin, Filehne und Biberfeld andererseits nicht aufgeklärt sind, so gebengerade die Versuche Campbells den Schlüssel zu einer Deutung, die natürlich experimentell zu begründen wäre. Diejenigen Forscher, die Vasokonstriktion sahen, haben zu große Konzentrationen angewandt. Im defibrinierten Blut sind gleiche Konzentrationen des Chloroforms unwirksamer als in Salzlösungen, und zwar beträgt die Verminderung der Wirksamkeit etwas das Zwölfwache, wie Sherrington und Sowton<sup>3)</sup> für das Herz bewiesen haben. Die Folge davon ist, daß Campbell bei Anwendung von defibriniertem Blut Vasodilatation sah, genau so wie Embley und Martin mit den schwächeren Chloroformkonzentrationen in Ringerlösung. Quantitativ hat Mennicke<sup>4)</sup> auf Kochmanns Veranlassung diese periphere Wirkung des Chloroforms am Frosch untersucht, und zwar sowohl am Læwen-Trendelenburgschen Präparat, wie am Splanchnicuspräparat von Fröhlich. Er fand, daß 0,0004% Chloroform in Ringerlösung eine geringe Erweiterung der Gefäße hervorruft. Das Optimum der Erweiterung liegt bei 0,08%. Bei stärkeren Konzentrationen ist die Vasodilatation wieder geringer. Bei 0,11% ist weder Erweiterung noch Verengung vorhanden, da sich beide Wirkungen das Gleichgewicht halten. Noch höhere Konzentrationen bedingen eine Verengung der Gefäße. Während die Erweiterung reversibel ist, läßt sich die Verengung durch giftfreie Lösung nicht mehr rückgängig machen. Damit sind die verschiedenen Wirkungen bei hohen und niederen Konzentrationen ausreichend erklärt.

Es fragt sich nur noch, ob überhaupt während der Narkose Chloroformkonzentrationen im Blut vorhanden sind, die eine peripher erweiternde Wirkung zustande kommen lassen und die zentrale Vasomotionslähmung unterstützen. Dies müßte auf Grund der Embleyschen Versuche am Warmblüter und der quantitativen Feststellung Mennicks am Frosch als durchaus im Bereich der Möglichkeit liegend angenommen werden.

Als eine periphere Wirkung auf die Gefäße muß auch die Feststellung Magnus<sup>5)</sup> angesehen werden, der fand, daß Chloroform während der Narkose die Capillaren so stark schädigt, daß durch Infusion von Kochsalzlösung bei Kaninchen und Hunden ein allgemeines Ödem auftritt.

<sup>1)</sup> E. H. Embley u. C. J. Martin, Journ. of Physiol. **32**, 147 (1905).

<sup>2)</sup> J. A. Campbell, Journ. of Physiol. **42**, 33 (1911).

<sup>3)</sup> C. S. Sherrington u. S. C. M. Sowton, Brit. med. Journ. 1904, II 162.

<sup>4)</sup> R. Mennicke, Inaug.-Diss. Halle 1920.

<sup>5)</sup> R. Magnus, Arch. f. experim. Pathol. u. Pharmakol. **42**, 250 (1899).

Der Umlauf des Blutes ist während der Narkose im allgemeinen verlangsamt. Mittels des Hämodrometers von Volkmann konnte schon Lenz<sup>1)</sup> (1853) diese Tatsache feststellen. Das schließt nicht aus, daß zu gewissen Zeiten der Narkose eine Beschleunigung des Blutstromes in manchen Gefäßgebieten vorhanden sein kann, wie Hürthle<sup>2)</sup> für das Gehirn gezeigt hat. Die Dauer des Lungenkreislaufs aber wird nach Langlois und Desbouis<sup>3)</sup> um die Hälfte verlängert.

Obdie Blutdrucksenkung von der Atmung abhängig ist, erscheint zunächst zweifelhaft. Verschlechterung der Atmung würde eine mangelhafte Arterialisierung, also Sauerstoffmangel und Kohlensäureüberladung bedingen. Aus früher angegebenen Tabellen geht in der Tat hervor, daß eine Vermehrung der Kohlensäure und eine Abnahme des Sauerstoffs in tiefster Narkose eintritt. Ein solcher Vorgang wirkt aber im Sinne einer Steigerung des Blutdrucks durch Reizung des vasomotorischen Zentrums, wenn dieses noch nicht vollkommen gelähmt ist. Die Blutdrucksenkung würde durch einen derartigen Mechanismus eher aufgehalten werden.

Dagegen ist es möglich, daß mechanisch die Abflachung der Atmung in der Narkose den Blutumlauf verlangsamt, da ja die den Kreislauf begünstigenden Wirkungen einer tieferen Atmung fortfallen (vgl. Tigerstedt<sup>4)</sup>). Dadurch könnte es aber zu einer schlechteren Zirkulation in dem Kranzgefäßsystem des Herzens kommen, das durch Chloroform schon ungünstig beeinflusst, weiter geschädigt wird, was wiederum die Blutdrucksenkung verstärken muß.

Wichtig ist die Feststellung von Hare und Thornton<sup>5)</sup>, daß Chloroform selbst bei vorsichtigster Anwendung kleinster Mengen und möglichst langsamer Zufuhr niemals anästhetisch wirkt, ohne den Blutdruck zu vermindern. Auch Rosenfeld<sup>6)</sup> kommt im wesentlichen zu gleichen Ergebnissen. Er gibt an, daß die Reflexlosigkeit zwar noch bei annähernd normalem Blutdruck einsetzen kann, der aber dann doch absinkt, ohne daß etwa die Narkose durch höhere Konzentrationen von Chloroform verstärkt würde. Witte<sup>7)</sup>, der am Kaninchen mit dosierten Chloroformluftmischungen Versuche anstellte, konnte ebenfalls bei Eintritt der Narkose eine Blutdrucksenkung von etwa 30—70% beobachten; nach Tissot<sup>8)</sup> nimmt beim Hunde die Senkung des Blutdrucks mit der Menge des absorbierten Chloroforms im Blute zu. Bedrohliche Symptome treten auf, wenn der Blutdruck unter 100 mm Hg sinkt.

**Zusammenfassung:** Der Kreislauf wird also durch Chloroform geschädigt. Das gibt sich durch eine Blutdrucksenkung kund, die im Verhältnis zu der im Blut befindlichen Chloroformmenge steht, vorausgesetzt, daß die Narkose sehr langsam eingeleitet und fortgeführt wird. Vollkommene Anästhesie ohne Schädigung des Kreislaufs scheint nicht möglich zu sein. Die Blutdrucksenkung ist bedingt durch ein Erlahmen des Herzens einerseits und Lähmung des vasomotorischen Zentrums andererseits. Auch eine unmittelbare Beeinflussung der peripheren Gefäße während der Narkose im Sinne einer Vasodilatation ist möglich.

<sup>1)</sup> Lenz, Inaug.-Diss. Tübingen 1853, zit. nach M. Mohaupt, Inaug.-Diss. Leipzig 1899.

<sup>2)</sup> K. Hürthle, Arch. f. d. ges. Physiol. **44**, 561 (1889).

<sup>3)</sup> J. P. Langlois u. G. Desbouis, Compt. rend. de l'Acad. des Sc. **155**, 1107 (1912).

<sup>4)</sup> R. Tigerstedt, Lehrb. der Physiologie des Kreislaufs. Leipzig 1893.

<sup>5)</sup> A. Hare u. E. Q. Thornton, The Lancet 1893, S. 996, Okt.

<sup>6)</sup> M. Rosenfeld, Arch. f. experim. Pathol. u. Pharmacol. **37**, 52 (1895).

<sup>7)</sup> F. Witte, Inaug.-Diss. Göttingen 1898.

<sup>8)</sup> J. Tissot, Compt. rend. de l'Acad. des Sc. **140**, 459 (1905).



Das Herz schlägt unter Chloroformeinwirkung langsamer und schwächer. In erster Linie ist die Reizerzeugung und vielleicht auch die Reizleitung geschädigt. Der Herzmuskel ist widerstandsfähiger als Ganglien und Nerven des Herzens, der Herzvagus wird im Verlauf der Narkose fortschreitend gelähmt, nachdem ein Stadium erhöhter Erregbarkeit vorausgegangen ist. Im Beginn der Chloroformzufuhr kann es bei Tieren, viel weniger beim Menschen zu einer reflektorischen auf Trigeminusreizung beruhenden Vaguserregung kommen, die eine Verlangsamung, selbst einen Stillstand des Herzens erzeugen kann. Im Exzitationsstadium kommt es unter Umständen zu einer geringen Beschleunigung des Herzschlages, die wahrscheinlich durch die motorische Unruhe des Tieres oder Menschen bedingt wird. Die Lähmung des vasomotorischen Zentrums in der Narkose ist zunächst keine vollständige, auch wenn der Blutdruck sinkt, da Erregung sensibler Nerven noch Blutdrucksteigerung hervorruft. Die Erregbarkeit des vasomotorischen Zentrums nimmt im weiteren Verlauf immer mehr ab. Im Beginn der Chloroformnarkose kann eine, vielleicht nur reflektorisch bedingte Blutdrucksteigerung eintreten. Die Atmung hat nur einen geringfügigen Einfluß auf die Veränderungen des Blutdrucks unter Einwirkung des Chloroforms (s. folg. Abschnitt). Die Gesamtmenge des Blutes ist während der Narkose anders verteilt als in der Norm, da die Gefäße des Splanchnicus stärker gefüllt sind, als die der Peripherie.

**Atmungsorgane.** Die schädliche Wirkung des Chloroforms auf die Atmung wurde sehr bald nach Entdeckung der narkotischen Eigenschaften festgestellt. Als dann die ersten Todesfälle in der Narkose auftraten, wurde die Frage, ob Chloroform den Tod durch Lähmung des Herzens oder der Atmung verursacht, ein Arbeitsgebiet, auf dem sich Einzelforscher und ganze Kommissionen betätigten. In Wirklichkeit sprach auch auf diesem Gebiete Snow<sup>1)</sup> schon das Richtige aus, wenn er sagte, daß durch ganz große Dosen des Chloroforms Herzstillstand, durch geringere Atemstillstand hervorgerufen wird. Auch die Commission d'émulation in Paris 1855, das Englische Chloroformkomitee 1865 und die Englischen Hyderabad-Kommissionen kamen nach sehr zahlreichen Tierversuchen zu dem Ergebnis, daß bei einer regelrechten Narkose der Tod durch Atemstillstand bedingt sei, und daß der Herzschlag den letzten spontanen Atemzug um 2—6, aber auch 11—12 Minuten überdauere. Daß, wie Snow beobachtete, hohe Konzentrationen des Chloroforms zu einer Herzsynkope führen können, selbst im Beginn der Chloroformzufuhr, wenn nach 2—3 Atemzügen noch gar keine Narkose, ja nicht einmal das Exzitationsstadium eingetreten ist, ergibt sich aus der Tatsache, daß das in den Lungen mit Chloroform überladene Blut zunächst in den linken Vorhof und die linke Herzkammer und von da in das Kranzgefäßsystem hingelangt und auf diese Weise eher den Herzmuskel als das Gehirn vergiften kann. Ähnliche Vorstellungen hat Tissot<sup>2)</sup>, wenn er angibt, daß die im Exzitationsstadium beobachtete Polypnöe mit ihren tiefen beschleunigten Atemzügen eine schnelle Aufnahme des Chloroforms in das Blut bedingt und somit hohe Konzentrationen des Narkoticums im Blut erscheinen, wodurch eine schnelle Vergiftung des Herzens bis zum Stillstand verursacht wird.

Durch diesen Mechanismus kann also die Atmung an dem Zustandekommen des Herzstillstandes beteiligt sein. Aber auch der Atemstillstand, der nach Beginn der Narkose beim Tier reflektorisch bedingt, beim Menschen oft willkürlich

<sup>1)</sup> J. Snow. On chloroform and other anaesthetics, their action and administration London 1858.

<sup>2)</sup> J. Tissot, *Compt. rend. de l'Acad. d. Sc.* **140**, 806 (1905).

hervorgebracht ist, spielt bei der Schädigung des Herzens eine große Rolle; denn wird mit der Chloroformzufuhr während des Atemstillstands rasch fortgefahren, so sammeln sich bei der gewöhnlichen Art zu narkotisieren so große Chloroformmengen unter der Maske an, daß der erste tiefe Atemzug das Blut mit großen Mengen Chloroform überladet und so primären Herzstillstand hervorruft, der natürlich mit dem früher geschilderten Trigeminusvagusreflex an und für sich nichts zu tun hat, aber, da auch er zu Verlangsamung und sogar Herzstillstand führen kann, diese schädliche Wirkung zu unterstützen vermag.

Mit den zum Atemstillstand führenden Reflexen haben sich Holmgren<sup>1)</sup> und Kratschmer<sup>2)</sup> beschäftigt. Wird einem Kaninchen Chloroform zur Einatmung gegeben, so tritt ein expiratorischer Atemstillstand auf, der als Reflex aufzufassen ist, hervorgerufen durch die Reizung der sensiblen Nervenendigungen des Trigeminus in der Nasenschleimhaut und nach Holmgrens Ansicht zu den motorischen Nerven der Atemmuskulatur hinführend. Durch intrakranielle Durchschneidung des Trigeminus, ebenso wie durch Cocainisierung der Nasenschleimhaut läßt sich der Holmgren-Kratschmersche Reflex unterdrücken. Der expiratorische Atemstillstand wird spätestens nach einer oder zwei Minuten durch einige tiefe und langsame Atemzüge durchbrochen, und die Atmung allmählich wieder aufgenommen. Dieser Reflex ist mit Sicherheit nur beim Kaninchen und der Katze auszulösen. Beim Menschen kann er durch den Willensakt eingeschränkt werden. Aber selbst beim Kaninchen ist er bei Einatmung geringer Chloroformkonzentrationen nur andeutungsweise vorhanden.

Gleichzeitig kommt es zu einem reflektorisch bedingten, krampfartigen Verschuß der Stimmritze und einer Verengerung der Bronchien (François-Franck<sup>3)</sup>). Die Bahnen dieses Reflexes sind Nervenendigungen des Trigeminus in der Nasenschleimhaut und der Vagus. Er ist nicht spezifisch für das Chloroform und läßt sich auch durch Ätherdämpfe, Ammoniak, Tabakrauch usw. auslösen. Der zum expiratorischen Atemstillstand führende Reflex ist von einem anderen Vorgang zu trennen, den Kandaratzki<sup>4)</sup> und Knoll<sup>5)</sup> beschrieben haben. Läßt man die Chloroformdämpfe unter Umgehung der Nase durch eine Trachealkanüle tief in die Luftröhre eintreten, so werden die Atemzüge oberflächlicher und beschleunigt unter Tieferstellung des Zwerchfells. Die Zahl der Atemzüge kann dabei auf das Zwei- bis Dreifache ansteigen. Bei Tieren, mit denen zum erstenmal derartige Versuche angestellt wurden, kam es bisweilen zu einem förmlichen Inspirationstetanus. Die Verflachung und Beschleunigung der Atmung wird von Knoll als ein reflektorischer Vorgang aufgefaßt, indem der Reizung der sensiblen Vagusendigungen in den Lungen eine Veränderung des Atemtypus folgt. Die Erscheinungen fallen aus nach Vagotomie oder verschwinden, wenn sie bereits eingetreten waren. Die Durchschneidung der Nn. recurrentes hat keinen Einfluß auf diese Veränderung der Atmung.

Bei Tieren, die durch künstliche Atmung apnoisch gemacht worden waren, bewirkte das Einblasen von Chloroformdämpfen zwar keine Unterbrechung der Apnoë, aber die ersten nunmehr erfolgenden Atemzüge standen unter der Herrschaft dieses vagalen Reflexes. Sie waren sehr flach und vollzogen sich bei tief-

<sup>1)</sup> Holmgren, l. c. S. 179.

<sup>2)</sup> Kratschmer, l. c. S. 179.

<sup>3)</sup> Ch. A. François-Franck u. A. Pares, Arch. d. phys. norm. et pathol. **17**, 163 (1885).

<sup>4)</sup> M. Kandaratzki, Arch. f. d. ges. Physiol. **26**, 470 (1881).

<sup>5)</sup> Ph. Knoll, Sitzungsber. d. Wiener Acad. **74**, III, 233 (1876).

stehendem Zwerchfell, also bei erweitertem Brustkorb. Der Vagusreflex konnte bei Kaninchen, Hunden und Katzen in gleicher Weise beobachtet werden und scheint auch beim Menschen bis zu einem gewissen Grade im Anfang der Narkose vorhanden zu sein. Er verschwindet erst, wenn die Lähmung der Sensibilität beginnt.

Nach Beginn der Resorption tritt die spezifische Wirkung des Chloroforms auf das Atemzentrum ein. Die Versuche von Knoll<sup>1)</sup> am vagotomierten Kaninchen ergeben, daß nach den ersten 4—5 Atemzügen eine langdauernde Expiration von 6—16 Sekunden mit darauffolgender tiefer Inspiration eintritt. Dann erscheinen öfters eine Anzahl von tiefen verlangsamten Atemzügen oder in anderen Fällen kurz dauernde fast ruckweise tiefe Einatmungen, die durch längerdauernde „Expirationstetanie“ voneinander getrennt sind. Diese krampfhaften Erscheinungen sind jedoch nur bei Einatmung sehr hoher Konzentrationen wahrnehmbar. Nunmehr folgt eine ziemlich erhebliche Beschleunigung der Atmung, die einzelnen Atemzüge sind tiefer als vor der Narkose. Diese Vergrößerung und Beschleunigung der Atmung wird von Knoll und Cushny<sup>2)</sup> als eine Erregung des Atemzentrums aufgefaßt.

Im Exzitationsstadium kann die Atmung unter Umständen unregelmäßig werden. Sobald aber die Toleranz erreicht ist, wird sie wieder regelmäßig und nach der kurzdauernden Erregung des Atemzentrums werden die Atemzüge kleiner und die Atemgröße, d. h. die in der Zeiteinheit ein- oder ausgeatmete Luftmenge, wird geringer, obwohl die Atmung noch etwas beschleunigt ist. Bei Fortsetzung der Chloroformzufuhr werden auf der Atemkurve die Erhebungen immer niedriger und sind kaum noch sichtbar. Schließlich hören sie ganz auf. Der Atemstillstand ist eingetreten. Scheinsson hatte schon vor Knoll und Cushny ein ähnliches Bild von der Wirkung des Chloroforms auf die Atmung entworfen. Er fand vorübergehende Zunahme der Frequenz und später Verminderung der Zahl der Atemzüge und Verflachung. Murray<sup>3)</sup> kam mit verbesserten graphischen Methoden zu dem gleichen Ergebnis und zeigte, daß Vagusreizung mittels des faradischen Stromes anfänglich noch Erfolg hatte und später keinen Einfluß auf die Atemfrequenz ausübt, was mit den Untersuchungen Cushnys im Einklang steht.

Über den Mechanismus des manchmal im Anfang der Narkose beobachteten Atemstillstandes, stellten Buckmaster und Gardner<sup>4)</sup> die Theorie auf, daß die in der ersten Periode einsetzende Hyper- oder Polypnöe eine verminderte Kohlensäurespannung im Blute erzeugt, so daß der Reiz für das Atemzentrum fortfällt. Inzwischen vermindert das aufgenommene Chloroform die Erregbarkeit des Atemzentrums, sodaß die sich allmählich vermehrende Kohlensäure nicht mehr im stande ist, die Atmung wieder in Gang zu bringen. Obwohl also der Kohlensäurereiz allmählich an Stärke zunimmt, bleibt er doch unterschwellig für das immer unerregbarer werdende Atemzentrum. Auch Henderson und Scarbrough<sup>5)</sup> scheinen ähnliche Vorstellungen von den Folgen des anfänglich auftretenden Kohlensäuremangels im Blut, die sie Acapnie nennen, zu haben.

Aus den Untersuchungen von Embley<sup>6)</sup> ergibt sich, daß ein Atemstillstand — abgesehen vom reflektorisch bedingten — nur eintreten kann, wenn

<sup>1)</sup> Ph. Knoll, Sitzungsber. d. Wiener Akad. 78, III, 310 (1878).

<sup>2)</sup> A. Cushny, Zeitschr. f. Biol. 40, 17 (1910).

<sup>3)</sup> R. M. Murray, Edinb. Med. Journ. 1885, 228.

<sup>4)</sup> G. A. Buckmaster u. J. A. Gardner, Proc. Royal Soc. London 84 B, 347 (1911).

<sup>5)</sup> Y. Henderson u. M. Scarbrough, Amer. Journ. of Physiol. 26, 260 (1910).

<sup>6)</sup> E. H. Embley, Journ. of Physiol. 28, 1 (1902).



der Blutdruck sinkt, und nur aufgehoben werden kann, wenn der Druck steigt. Embley schließt aus dem zeitlichen Zusammenfall beider Erscheinungen auf eine Abhängigkeit des Atemstillstandes von der Höhe des Blutdruckes, eine Schlußfolgerung der man sich kaum anzuschließen braucht, da es viel einfacher ist, beide Erscheinungen auf die gleiche Ursache, nämlich den Chloroformgehalt des Gehirns zurückzuführen.

**Zusammenfassung:** Chloroform bedingt bei den ersten Atemzügen von mit Chloroformdämpfen beladener Luft eine Reihe von Reflexen, die vom Trigeminus ausgehend zum Vagus führend einen Atemstillstand verursachen können, der jedoch bald durch weitere Zufuhr von Chloroform überwunden wird. Im Exzitationsstadium kommt es zu einer Beschleunigung und Vertiefung der Atmung, wodurch die Atemgröße vorübergehend steigt. Im Toleranzstadium wird die Atmung flacher, kann noch beschleunigt sein, ist aber auch sehr oft langsamer, besonders wenn stark toxische Chloroformmengen zugeführt werden. Die Atemgröße sinkt und kann schließlich bis auf Null heruntergehen.

**Vegetatives Nervensystem.** Die Einwirkung des Chloroforms auf die Innervation der Iris, des Lungen- und Herzvagus, der Vasomotion ist bei den entsprechenden Abschnitten geschildert. Hier mögen zunächst noch zwei Arbeiten Erwähnung finden, die sich mit der Wirkung des Chloroforms auf die Chromatophoren beschäftigen.

Krukenberg<sup>1)</sup> hatte festgestellt, daß in der Chloroformnarkose die Chromatophoren der Froshhaut sich verbreitern, so daß die ganze Haut dunkler gefärbt erscheint. Auch Bert<sup>2)</sup> scheint zu dem gleichen Ergebnis gekommen zu sein und Keller<sup>3)</sup> konnte zeigen, daß sowohl bei lokaler Einwirkung von flüsigem oder dampfförmigem Chloroform wie auch bei Ausschluß jeder örtlichen Wirkung, also bei allgemeiner Narkose eine Schwarzfärbung der Haut des Chamäleons eintritt.

Wichtig ist noch eine Arbeit von Wertheimer und Lepage<sup>4)</sup>, die feststellten, daß nach Aufhebung jeder anderen Reflexwirkung, wie die des Vagus oder Ischiadicus auf Blutdruck und Atmung, die Pankreassekretion noch dadurch reflektorisch während der Narkose hervorgerufen war, daß Säuren, Senföl und andere reizende Substanzen in das Duodenum injiziert wurden. Die Forscher kommen auf Grund dieser und ähnlicher Versuche mit anderen Narkoticis am Pankreas und den Speicheldrüsen zu dem Ergebnis, daß das sympathische Nervensystem eine größere Widerstandsfähigkeit gegenüber dem Chloroform und den Narkoticis im allgemeinen aufweise, als das Zentralnervensystem. Nach unseren heutigen Anschauungen würden wir sagen, daß gewisse Teile des vegetativen Nervensystems weniger schnell gelähmt werden als andere Teile des sympathischen und parasympathischen Systems. Organe mit peristaltischer und rhythmischer Bewegung werden vom Chloroform in hohem Maße beeinflusst. Stübel<sup>5)</sup> zeigte, daß die rhythmischen Kontraktionen im Dorsalgefäß des Regenwurms, die, mit bloßem Auge sichtbar, regelmäßig verlaufend das Blut von hinten nach vorn treiben, geschädigt werden. Die Frequenz wird vermindert, der Rhythmus und der ganze Ablauf der Peristaltik

<sup>1)</sup> Fr. W. Krukenberg, Vergleich physiol. Studien III (1880).

<sup>2)</sup> P. Bert, Compt. rend. de l'Acad. des Sc. **81**, 938 (1876).

<sup>3)</sup> R. Keller, Arch. f. d. ges. Physiol. **61**, 136 (1895).

<sup>4)</sup> E. Wertheimer u. L. Lepage, Compt. rend. de la soc. de biol. **51**, 931 (1900); Journ. de Physiol. **4**, 1030, 1061 (1900).

<sup>5)</sup> H. Stübel, Arch. f. d. ges. Physiol. **129**, 1 (1909).

gestört. Die Richtung kehrt sich um und schließlich kann die Peristaltik vollkommen aufhören. Die Wirkung ist auf eine Schädigung des autonomen Nervensystems zurückzuführen. Ähnliche Beobachtungen sind an anderen Organen mit glatter Muskulatur gemacht worden. Hofmeister und Schütz<sup>1)</sup>, die den Magen des Hundes in der feuchten Kammer den Dämpfen von Chloroform und Äther aussetzten, stellten fest, daß nicht nur die automatische Bewegungen auslösenden Zentren alsbald gelähmt wurden, sondern auch stets „die elektrische Erregbarkeit der Magenmuskulatur in hohem Maße beeinträchtigt war“. Dagegen gibt Schütz<sup>2)</sup> an, daß ein Einfluß der gewöhnlichen Inhalationsnarkose auf die Magenbewegungen des Hundes nicht ersichtlich ist. Mangold<sup>3)</sup> macht mit Recht den Einwand, daß dieses Ergebnis der Methode zuzuschreiben ist, da der Magen dem in der Narkose entbluteten Tiere entnommen und alsdann in der feuchten Kammer beobachtet wurde. Es war also nicht ausgeschlossen, daß während dieser Zeit bereits eine Erholung eingetreten war. Mangold konnte jedenfalls am Muskelmagen von Hühnern und Tauben in vivo während der Inhalationsnarkose die gleichen Beobachtungen machen wie Hofmeister und Schütz am isolierten Hundemagen. Je nachdem die Narkose mit hohen oder niederen Konzentrationen hervorgerufen wird, kommt es „zu einem schnellen oder langsamen Einschlafen der Magenbewegungen. Die Dekreszente dehnt sich, der Rhythmus wird verlangsamt, die Höhe der Kontraktionen nimmt ab, bis völlige Ruhe in annähernd vollkommener Erschlaffung eintritt“. Nach Fortlassen des Chloroforms tritt eine langsame Erholung ein. Das Aufhören der Magenbewegungen geht der sensiblen und motorischen Lähmung im Zentralnervensystem voraus, wenigstens konnten noch reflektorische Beinbewegungen durch Kneifen hervorgerufen werden, wenn graphisch keinerlei Bewegung des Magens mehr festzustellen war; die Erregbarkeit des Magens vom Vagus aus ist während der Narkose völlig geschwunden; ebenso scheint die des Auerbachschen Plexus erloschen zu sein. Die Muskulatur selbst ist schwer geschädigt und ihre Erregbarkeit gelähmt.

Im Einklang mit den Ergebnissen der Versuche Mangolds zeigten Baron und Barsony<sup>4)</sup>, daß die Chloroformnarkose außer vorübergehender Herabsetzung des Magentonus eine auf mehrere Tage sich erstreckende Abnahme der motorischen Funktionen des Magens hervorruft. Damit werden die Beobachtungen der Chirurgen bestätigt, daß im Anschluß an eine Narkose besonders mit Chloroform eine akute Magenerweiterung zurückbleiben kann (Neck, Riedel bei Mangold).

Für die Uterusbewegungen sind die gleichen Feststellungen gemacht worden. Es kommt zu einer völligen Einstellung der Bewegung während der Narkose und zu einer Erschlaffung des ganzen Organes [vgl. van den Berg<sup>5)]].</sup>

**Drüsen. Wirkung auf die Leber.** Die Wirkung des Chloroforms auf die Leber zog schon die Aufmerksamkeit Nothnagels<sup>6)</sup> auf sich, der eine fettige Degeneration dieses Organs feststellte, nachdem das Chloroform in einer Gabe von 5 cm den Kaninchen subcutan einverleibt worden war. In der Folge wurden die Beobachtungen Nothnagels vielfach bestätigt, gleichgültig, wie das Chloroform den Versuchstieren beigebracht wurde, subcu-

1) Fr. Hofmeister u. E. Schütz, Arch. f. experim. Pathol. u. Pharmakol. **20**, 1 (1886).

2) E. Schütz, Arch. f. experim. Pathol. u. Pharmakol. **21**, 372 (1886).

3) E. Mangold, Arch. f. d. ges. Physiol. **111**, 163 (1906).

4) A. Baron u. Th. Barsony, Arch. f. d. ges. Physiol. **158**, 464 (1914).

5) G. A. van den Berg, Inaug.-Diss. Utrecht 1904.

6) H. Nothnagel, Berl. klin. Wochenschr. 1866, 31.

tan, per os oder per inhalationem [Bouchard<sup>1)</sup>, Toth<sup>2)</sup>, Ostertag<sup>3)</sup>, Ungar<sup>4)</sup> und Junker, Strassmann<sup>5)</sup>, Heymans und Debuck<sup>6)</sup> u. a.]. Am leichtesten läßt sich die Leberschädigung erzielen, wenn das Chloroform per os oder subcutan verabreicht wird. Bei Einatmung von Chloroformdämpfen war dies nur möglich, wenn die Tiere einer sehr langdauernden Narkose unterworfen wurden oder oftmals chloroformiert wurden. Neuerdings gelang es aber auch eine Schädigung der Leber geringeren Grades bei den Versuchstieren festzustellen, wenn die Inhalationsnarkose nicht länger ausgedehnt wurde, als es der therapeutischen Anwendung im Durchschnitt entsprach. So fanden Doyon<sup>7)</sup>, Gautier und Policard nach einer 1¼stündigen Inhalationsnarkose Veränderungen der Leberzellen; etwas längere Einwirkung ließ schon nekrobiotische Prozesse erkennen. Rathéry und Saison<sup>8)</sup> behaupteten sogar, daß schon wenige Minuten nach Beginn der Chloroforminhalationen Schädigungen der Leberzellen mikroskopisch nachweisbar seien. Je länger die Einatmung dauert, je öfter die Narkose wiederholt wird und je länger nach der Zufuhr des Chloroforms — natürlich bis zu einem Zeitoptimum — die mikroskopische Untersuchung stattfindet, desto sicherer gelingt der Nachweis der Schädigung. Sie besteht zunächst in einer Hyperämie und einer Protoplasmacytolyse. In weiter fortgeschrittenen Fällen sieht man Blutungen, eine Anhäufung von polynucleären Zellen in den intercellulären Räumen, hyaline und granuläre Degeneration auftreten, und schließlich läßt sich eine reichliche Fettansammlung in den degenerierten Zellen wahrnehmen. Bei wiederholter Zufuhr von Chloroform, besonders auch nach subcutaner Injektion, gewährt die Leber fast den Anblick einer Phosphorleber: Im ganzen ist ihr Umfang vergrößert, ihre Konsistenz weniger fest, die Farbe ausgesprochen gelb, und das Organ weist einen großen Blutreichtum auf. Die Schädigungen beginnen mit einer zentralen Nekrose und Fettansammlung in der Peripherie der Acini [Bock<sup>9)</sup>]. Beim Menschen sind nach jeder längeren Narkose derartige Veränderungen sichtbar.

Leichtere Schädigungen können im allgemeinen unbemerkt bleiben und in vollkommene Heilung übergehen. Aber auch erhebliche Läsionen in Gestalt nekrobiotischer Prozesse verschwinden unter Umständen nach Whipple und Sperry<sup>10)</sup> in zwei bis drei Wochen, indem die zentralen nekrotischen Leberzellen gelöst werden und die übrigbleibenden peripheren Zellen einen energischen Teilungsprozeß durchmachen. Den höheren Graden der Schädigung reiht sich als weitere Folge ein Schrumpfungsprozeß an, der im Anfang noch von Regenerationserscheinungen, also Neubildung von Leberzellen, begleitet ist. Fiessinger<sup>11)</sup> konnte nach subcutaner Einverleibung von 1—2 ccm Chloroform in Paraffin gelöst bei Kaninchen eine richtige Lebercirrhose hervorrufen.

Die chemischen Veränderungen einer degenerierten Chloroformleber sind

<sup>1)</sup> Ch. Bouchard, *Gaz. hebdomadaire de médecine* 1884, 104.

<sup>2)</sup> L. Toth, *Pest. med.-chirurg. Presse* 1887, zit. nach J. F. Heymans u. Debuck.

<sup>3)</sup> R. Ostertag, *Virchows Archiv* 118, 250 (1889).

<sup>4)</sup> E. Ungar, *Vierteljahrsschrift für gerichtliche Medizin und öffentliches Sanitätswesen* 46, 67 (1887).

<sup>5)</sup> Fr. Strassmann, *Virchows Archiv* 115, 1 (1888).

<sup>6)</sup> J. F. Heymans u. Debuck, *Arch. internat. de pharmacologie et de thérapie* 1, 1 (1895).

<sup>7)</sup> M. Doyon, Cl. Gautier u. A. Policard, *Compt. rend. de la soc. de biol.* 66, 27 (1909).

<sup>8)</sup> F. Rathéry u. M. Saison, *Compt. rend. de la soc. de biol.* 67, 671 (1909).

<sup>9)</sup> Fr. Bock, *Inaug.-Diss.* Bern 1910.

<sup>10)</sup> G. H. Whipple, u. F. A. Sperry, *John Hopkins Hosp. Bull.* 20, 278 (1909). zit. nach *Bioch. Zentralbl.* 9, Nr. 1353 (1909).

<sup>11)</sup> N. Fiessinger, *Compt. rend. de la soc. de biol.* 64, 649 (1908).



von Doyon, Morel und Billet<sup>1)</sup> untersucht worden. Einem Hunde von 25 kg waren an drei aufeinanderfolgenden Tagen in Öl gelöst im ganzen 125 ccm Chloroform verabreicht worden. Die Leber des am vierten Tage gestorbenen Tieres war fast vollkommen nekrotisch und enthielt in 100 g Substanz 14,6 Fett und 1,23 g Lecithin. Wells<sup>2)</sup> fand nach toxischer Chloroformanästhesie freie Aminosäuren, Purinbasen, Proteosen, Peptone und Polypeptide in der Leber, deren Anwesenheit nach Ansicht des Verfassers der Ausdruck einer Störung der synthetischen Tätigkeit der Leber und einer starken Autolyse der Zellen ist. Der Gehalt an unlöslichem Phosphor zeigte sich vermehrt, während die Menge des unlöslichen Schwefels unverändert geblieben war. Eine fettige Metamorphose durch Infiltration einfacher Fette ließ sich auch chemisch nachweisen, wobei der Lecithingehalt eher erniedrigt, der Cholesteringehalt unverändert geblieben war.

Die funktionellen Änderungen sind sehr erhebliche. Doyon<sup>3)</sup> und seine Mitarbeiter (s. Blut) hatten gezeigt, daß nach einer Narkose das Blut ungerinnbar ist, und zwar infolge eines Mangels an Fibrinogen, das ihrer Ansicht nach von der Leber nicht mehr in ausreichender Menge sezerniert wird.

Ebenfalls schon früher (s. Blut) war erwähnt worden, daß die Hyperglykämie nach der Chloroformnarkose wenigstens teilweise auf die Schädigung der Leber zurückgeführt wird, deren Glykogenbestand in erhöhtem Maße in das Blut abgegeben wird. Nach 7stündiger Chloroformnarkose konnten Boehm und Rosenbaum<sup>4)</sup> überhaupt kein Glykogen mehr in der Katzenleber nachweisen.

Es erscheint gleichfalls nach Inhalation von Chloroform oder bei Aufnahme per os im Blut von Hunden und Menschen als Ausdruck der Leberschädigung Urobilin in größeren Mengen, dessen hepatogener Ursprung von Doyon, Gautier und Policard (l. c.) durch Ausschaltung der Niere gezeigt wird.

Als Maß für die Funktion der Leber wird die Ausscheidung des Phenoltetrachlorphthalein von Marshal und Rowntree<sup>5)</sup>, sowie Whipple und Speed<sup>6)</sup> benutzt. Nach Chloroformzufuhr sinkt die Ausscheidung dieser lediglich durch die Galle ausgeschiedenen Substanz in den Faeces. Auch die Funktionsprüfung der Leber mittels Lävulose und Galaktose zeigt eine verringerte Tätigkeit des Organs, da die Toleranz für die beiden Zuckerarten vermindert ist (Marshal und Rowntree). Den gleichen Schluß ziehen Bloomfield und Hurwitz<sup>7)</sup> aus ihren Versuchen mit Milchzucker, der im Darm des Hundes in Galaktose und Dextrose gespalten wird. Die letztere wird resorbiert, die erstere zu einem kleinen Teil in Glykogen umgewandelt, zum anderen Teil durch den Urin ausgeschieden. Durch die Chloroformnarkose kann die Toleranz für Milchzucker bis auf 50% vermindert sein.

Graham<sup>8)</sup> bringt die Leberveränderungen nach Chloroformzufuhr und anderen gechlorten Verbindungen in Zusammenhang mit dem Glykogengehalt der Leber. Bei jungen Hunden, die einen hohen Glykogengehalt der Leber auf-

<sup>1)</sup> M. Doyon, A. Morel u. J. Billet, *Compt. rend. de la soc. de biol.* **58**, 108 (1905).

<sup>2)</sup> G. H. Wells, *Journ. of Biolog. Chem.* **5**, 129 (1908).

<sup>3)</sup> M. Doyon, Cl. Gautier u. A. Policard, *Compt. rend. de la soc. de biol.* **65**, 574 (1909) u. **66**, 616 (1909).

<sup>4)</sup> R. Boehm u. F. Rosenbaum, *Arch. f. exp. Path. u. Pharm.* **15**, 450 (1882).

<sup>5)</sup> E. K. Marshall u. L. G. Rowntree, *Journ. of experim. Med.* **22**, 333 (1915).

<sup>6)</sup> G. H. Whipple u. J. S. Speed, *Journ. of experim. Med.* **21**, 203 (1914).

<sup>7)</sup> A. L. Bloomfield u. G. H. Hurwitz, *Bull. John Hopkins Hosp.* 1913, 375; zit. nach *Bioch. Zentralbl.* **16**, Nr. 1306 (1914).

<sup>8)</sup> E. A. Graham, *Journ. of experim. Med.* **21**, 185 (1915)

weisen (9,07% bei einem 24 Stunden alten Tier) lassen sich die typischen Leberveränderungen nur schwer erzeugen, während bei hungernden oder phloridzindiabetischen Tieren sehr leicht die Schädigung hervorgerufen werden kann. Andererseits vermindert Kohlenhydratfütterung auch bei erwachsenen Hunden die Neigung zur Nekrosenbildung. Das Glykogen bildet also einen gewissen Schutz gegen die toxische Wirkungen des Chloroforms.

Nebennieren: Schur und Wiesel<sup>1)</sup> geben an, bei Kaninchen, die  $\frac{1}{2}$ —5 Stunden chloroformiert worden waren, eine Schädigung der Nebennieren gefunden zu haben, da die Chromierbarkeit abnimmt und die mydriatische Wirkung des Nebennierenauszuges auf das Froschauge ebenso wie die Eisenchloridreaktion sich verringert und selbst verschwindet; gleichzeitig trete eine starke Ausschwemmung der chromaffinen Substanz in die Blutbahn ein. Auch Sydenstricker, Delatour und Whipple<sup>2)</sup> sind der Ansicht, daß die Menge des Adrenalins in der Nebenniere abnehme. Während die Menge des Adrenalins (in mg ausgedrückt auf je 1 g der Drüse als Adrenalinindex bezeichnet), bei normalen Hunden 1,2—1,8, beim Menschen 0,35 beträgt, ist dieser Index nach der Narkose bis auf die Hälfte vermindert. Zu ähnlichen Ergebnissen kommen Marchetti<sup>3)</sup>, Hornowski<sup>4)</sup>, sowie Scaglione<sup>5)</sup>, der Schädigungen am Cytoplasma und Kerne der Markzellen findet und annimmt, daß diese die Fähigkeit verloren haben, die chromaffine Substanz auszuarbeiten.

[Auch an anderen Drüsen mit innerer Sekretion soll nach Scaglione die Chloroformzufuhr Schädigungen hervorrufen, die sich anfangs in einer Vermehrung der lipoiden Stoffe und Sekretionskörnern zeige, bei länger dauernder Narkose zu einer Verminderung führe.]

Demgegenüber konnte weder Kahn<sup>6)</sup>, noch Borberg<sup>7)</sup> noch Donzelli<sup>8)</sup> selbst bei wiederholter Chloroformnarkose eine Abnahme der chromaffinen Substanz nachweisen. Zu einem ähnlichen Ergebnis kommt auch Parodi<sup>9)</sup>, der zwar Anzeichen einer Zellproliferation, aber keinerlei Abnahme der Chromierbarkeit finden konnte. Nach den eingehenden Versuchen von Elliott<sup>10)</sup> an der Katze scheint es aber doch noch zweifelhaft zu sein, ob nicht unter Einwirkung des Chloroforms eine Adrenalinausschwemmung aus der Nebenniere erfolgt, die auf eine Reizung des Sekretionsnerven zurückzuführen wäre und mithin nach Splanchnicusdurchschneidung ausbleibe. Eine unmittelbare Beeinflussung der isolierten Nebenniere war dagegen nicht zu beobachten.

Wie die Unterschiede zu deuten sind, steht noch aus. Wahrscheinlich werden Verschiedenheiten der Dosierung, des Ernährungszustandes, der Tierart usw. eine Rolle spielen.

Nieren: Mit der Einwirkung des Chloroforms auf die Nieren verhält es sich ähnlich wie mit dem Einfluß auf die Leber. Kurz dauernde Zufuhr von Chloroformdämpfen bedingen bei Tier und Menschen in vielen Fällen keine

<sup>1)</sup> H. Schur u. J. Wiesel, Wien. klin. Wochenschr. **21**, 247 (1908).

<sup>2)</sup> V. P. W. Sydenstricker, B. J. Delatour u. G. H. Whipple, Journ. of experim. Med. **19**, 536 (1914).

<sup>3)</sup> G. Marchetti, Pathologica **3**, 3 (1912).

<sup>4)</sup> S. Scaglione, Virchows Archiv **219**, 53 (1915).

<sup>5)</sup> J. Hornowski, Arch. de méd. experim. et d'an. path. **21**, 702 (1909).

<sup>6)</sup> R. H. Kahn, Arch. f. d. ges. Physiol. **128**, 519 (1909).

<sup>7)</sup> Ch. N. Borberg, Skand. Arch. f. Phys. **27/28** (1912), nach Bayer in Lehrb. d. Organotherap. Leipzig 1914.

<sup>8)</sup> L. Donizelli, Arch. d. farm. sper. **11**, 51 (1912).

<sup>9)</sup> U. Parodi, Pathologica **3**, 498, 1912.

<sup>10)</sup> T. R. Elliott, Journ. of physiol. **44**, 374 (1912).

merklichen Veränderungen. Erst bei längerer Dauer der Narkose und bei subcutaner Einverleibung sind Schädigungen vorhanden, die sich intra vitam durch das Auftreten von Eiweiß und Zylindern äußern. Immerhin sind im Tierversuch auch dann noch keine Nierenschädigungen vorhanden, wenn die Leber schon deutliche Veränderungen aufweist. Lengemann<sup>1)</sup> konnte nach 1—1½ stündiger Narkose mit 3—5% Chloroformluftmischungen keine erheblichen pathologisch-anatomischen Veränderungen beim Hunde feststellen, obwohl er sehr zuverlässige Färbemethoden anwandte (Altmann-Färbung).

\* Beim Menschen ist das Auftreten von Eiweiß und Zylindern begreiflicherweise genau untersucht worden. Nach den übereinstimmenden Beobachtungen der verschiedensten Untersucher (v. Friedländer<sup>2)</sup>, Luther<sup>3)</sup>, Rindskopf<sup>4)</sup>, Stockvis<sup>5)</sup>, Ledoux<sup>6)</sup> treten diese pathologischen Harnbestandteile in 22 bis 30% aller Fälle nach einer einfachen Narkose auf, verschwinden aber sehr bald wieder vollkommen.

Bei toxischen Gaben des Chloroforms sind jedoch regelmäßig Schädigungen der Nierenzellen vorhanden, die bei Tier und Mensch im wesentlichen gleichartig sind. Calabrese<sup>7)</sup> fand beim Meerschweinchen keine Veränderungen am glomerulären Apparat, in den Zellen der Tubuli aber zeigten sich Trübung, Schwellung und degenerative Vorgänge. Auch wenn diese nicht sehr weit vorgeschritten waren, konnte die Bildung von Fragmenten beobachtet werden, die in Form von kleinen Körnern in dem distalen Ende der Zelle zerstreut liegen und sich mit Sudan schwach färben lassen. Bei oftmals wiederholter Zufuhr kommt es geradezu zu nekrotisierenden Prozessen in den Zellen der Tubuli contorti. Schon bestehende Nierenschädigungen werden durch die Einwirkung des Chloroforms sehr ungünstig beeinflusst (Dalinier<sup>8)</sup>).

Andere Drüsen: Camus<sup>9)</sup> stellte bei Hunden fest, daß die durch Sekretin angeregte Pankreassekretion in der Chloroformnarkose vermindert ist. Die gleichzeitig eintretende Senkung des Blutdrucks scheint keinen unmittelbaren Einfluß auf die Funktion der Bauchspeicheldrüsen auszuüben, da diese nicht parallel zur Blutdrucksenkung vermindert ist. Aber selbst in tiefer Narkose mit Herabsetzung des Blutdrucks bis auf 46 mm Hg kann durch hohe Gaben von Sekretin noch eine beträchtliche Absonderung von Pankreassaft hervorgerufen werden. Bei unmittelbarer Einspritzung von einigen cem Chloroform in das Duodenum läßt sich beim Hunde eine sehr große Vermehrung der Pankreassaftabsonderung herbeiführen, die mit einer unmittelbaren Reizwirkung auf die Duodenalschleimhaut im Zusammenhang steht.

**Muskeln:** Coze<sup>10)</sup> zeigte, daß durch Chloroform eine Muskelstarre hervorgerufen wird, und Kussmaul<sup>11)</sup> beobachtete nach Injektion des Chloroforms in die Muskularterien ebenfalls Starre, die er auf eine Veränderung der Muskelsubstanz bezog. Ranke<sup>12)</sup> führte diese Erstarrung auf eine Gerinnung

<sup>1)</sup> P. Lengemann, Beiträge zur klinischen Chirurgie **27**, 805 (1900).

<sup>2)</sup> E. v. Friedländer, Vierteljahrsschr. f. gerichtl. Med. u. öffentl. Sanitätswesen, 8. Suppl., **94** (1894).

<sup>3)</sup> J. Luther, Münch. med. Wochenschr. 1893, S. 7.

<sup>4)</sup> Rindskopf, Deutsche med. Wochenschr. 1893, S. 959.

<sup>5)</sup> B. J. Stockvis, Gesell. v. Nat. en Geneesk. Amsterdam 1893, S. 286.

<sup>6)</sup> E. Ledoux, Thèse de Paris 1904.

<sup>7)</sup> D. Calabrese, Bull. d. scienze med. 1911, S. 576.

<sup>8)</sup> H. Dalinier, Thèse de Paris 1904.

<sup>9)</sup> L. Camus, Compt. rend. de la soc. de biol. **54**, 790 (1903).

<sup>10)</sup> Coze, Compt. rend. de l'Acad. d. Sc. **28**, 534 (1849).

<sup>11)</sup> A. Kussmaul, Virchows Archiv **13**, 289 (1858).

<sup>12)</sup> H. Ranke, Zentralbl. f. d. med. Wiss. 1867, S. 209.



des Myosins zurück, da er zeigen konnte, daß klarfiltrierte Lösungen von Myosin, die sonst tagelang klar blieben sich unter dem Einfluß von Chloroformdämpfen trübten. Claude Bernard<sup>1)</sup> gelang es nachzuweisen, daß diese Starre bis zu einem gewissen Grade wieder rückgängig gemacht werden kann, wenn nur schwache Konzentrationen des Narkoticums zur Verwendung gelangen. Nach Bernstein<sup>2)</sup> und seinen Schülern Klingenbiel<sup>3)</sup> und Morgen<sup>4)</sup> ist die Starre durch zwei verschiedene Wirkungen des Chloroforms bedingt. Einmal kommt es zu einer Reizung des Muskels und dadurch zur Verkürzung und dann tritt eine Gerinnung des Eiweißes ein, die verhindert, daß der Muskel sich wieder ausdehnt. Selbst mechanisch und elektrisch unerregbare Muskeln reagieren noch auf den chemischen Chloroformreiz mit Verkürzung, der dann die Gerinnung des Muskeleiweiß folgt. Tissot<sup>5)</sup> konnte dies dadurch beweisen, daß bei kurz dauernder Einwirkung des Chloroforms nur vorübergehende Verkürzung und nicht Starre eintritt. Diese Kontraktion auf den chemischen Reiz des Chloroforms wurde von verschiedener Seite mit anderen Methoden bestätigt (Zennek<sup>6)</sup>, Hofmann<sup>7)</sup>, Rossi<sup>8)</sup>). Ob Verkürzung und Eiweißgerinnung nur zwei aufeinanderfolgende Phasen desselben Vorganges sind oder gänzlich verschiedene Prozesse, ist nach Rossi noch unentschieden. Alle diese Erscheinungen kommen nur durch Anwendung hoher Konzentrationen zustande, die selbst als Reiz wirken (Grützner<sup>9)</sup>).

Geringere Konzentrationen führen selbst nicht zu einer Veränderung des Kontraktionszustandes, wirken also nicht als Reiz, sondern verändern nur die Erregbarkeit und Leitfähigkeit des Muskels, und zwar soweit es untersucht ist, zunächst im Sinne einer Lähmung. Ob ganz geringe Konzentrationen möglicherweise die Erregbarkeit, die Leitfähigkeit und die Contractilität fördern, bedarf noch der Untersuchung. Die Lähmung ist eine reversible, muß also als eine wahre Narkose aufgefaßt werden, in der, wie Biedermann<sup>10)</sup> zeigte, die Erregbarkeit, Verkürzung und die negative Schwankung aufgehoben werden, der Ruhestrom aber erhalten bleibt. Der Einfluß der Temperatur auf den Grad und die Schnelligkeit der kontraktionshemmenden Wirkung des Chloroforms wurde durch Veley und Waller<sup>11)</sup> untersucht und für Temperaturen von 7—27° die Anwendbarkeit der Essonschen Formel

$$\frac{K_{T_0}}{K_{T_1}} = \left( \frac{T_1}{T_0} \right)^m$$

bestätigt.

Ob eine Wirkung des Chloroforms auf die Muskeln des ganzen Tieres während der Narkose vorhanden ist, scheint allgemein verneint zu werden. Nur Buchheim und Eisenmenger<sup>12)</sup> fanden den absteigenden Teil der Zuckungskurve bei narkotisierten Fröschen verlängert.

<sup>1)</sup> Cl. Bernard, *Leçons sur les anesthésiques et sur l'asphyxie*. Paris 1875.

<sup>2)</sup> J. Bernstein, *Unters. a. d. phys. Inst. Halle* 1890, II, 137.

<sup>3)</sup> A. Klingenbiel, *Inaug.-Diss. Halle* 1887.

<sup>4)</sup> H. Morgen, *Inaug.-Diss. Halle* 1888.

<sup>5)</sup> J. Tissot, *Arch. de phys. norm. et path.* **6**, 860 (1894).

<sup>6)</sup> G. Zennek, *Arch. f. d. ges. Physiol.* **76**, 21 (1899).

<sup>7)</sup> F. B. Hofmann, *Zentralbl. f. Physiol.* **23**, 299 (1910).

<sup>8)</sup> E. Rossi, *Zeitschr. f. Biol.* **54**, 292 (1910).

<sup>9)</sup> P. Grützner, *Wiener med. Wochenschr.* **66**, 511 (1916).

<sup>10)</sup> W. Biedermann, *Sitzungsber. d. Wien. Akad. d. Wissensch.* **83**, III, 289 (1881) u. **97**, III, 84 (1888).

<sup>11)</sup> V. H. Veley u. A. D. Waller, *Journ. of physiol.* **39**, 34, (1909/10).

<sup>12)</sup> R. Buchheim u. Eisenmenger, *Eckhardt's Beiträge z. An. f. Physiol.* **5**, 73 (1878).

Die glatte Muskulatur und die des Herzens werden im allgemeinen von Chloroform in gleicher Weise beeinflusst wie die quergestreifte. Coze<sup>1)</sup> sah bei direkter Einspritzung des Chloroforms in das Coronargefäßsystem Muskelstarre des Herzens auftreten. Am Froschherzen tritt unter maximaler Verkürzung Starre auf; siehe beifolgende Kurve. Das gleiche konnte Morgen<sup>2)</sup> am Magenring des Frosches bei direkter Einwirkung beobachten. Daß Chloroform an der glatten Muskulatur in mittleren Konzentrationen Lähmung hervorruft und in höheren selbst als Reiz wirkt, ist mehrfach bewiesen. Engelmann<sup>3)</sup> sah unter Einwirkung von Chloroformdämpfen beim Frosch kräftige Kontraktionen der contractilen Elemente der Hautdrüsen auftreten. Jastreboff<sup>4)</sup> zeigte, daß schwache Gaben von Chloroform die spontanen Kontraktionen der Kaninchenvagina zuerst verstärken und dann lähmen, was durch anfängliche Steigerung und folgende Verminderung der Erregbarkeit zu erklären sei. Nach Mennicke<sup>5)</sup> wird auch die glatte Muskulatur der Gefäße durch hohe Chloroformkonzentrationen maximal und irreversibel kontrahiert, durch mittlere gelähmt.

Obwohl die Untersuchungen an der glatten Muskulatur an Zahl wesentlich geringer sind als an der quergestreiften, so sind hier doch alle Möglichkeiten der Beeinflussung gekennzeichnet: Zuerst Steigerung der Erregbarkeit durch schwache Konzentrationen, dann Lähmung mit Aufhören der Kontraktion durch Einwirkung stärkerer Konzentrationen. Die Veränderungen sind reversibel. Hohe Konzentrationen oder unverdünntes Chloroform wirken selbst als Reiz, bedingen Verkürzung und schließlich Gerinnung des Eiweißes, also den Tod. Die Starre ist ein irreversibler Vorgang.

**Auge:** Die Wirkungen des Chloroforms auf das Auge betreffen zunächst die Iris. Im Exzitationsstadium ist sie, wie Dogiel<sup>6)</sup> und Budin und Coyne<sup>7)</sup> richtig erkannten, erweitert bei verminderter Reaktion auf Lichteinfall, im Toleranzstadium verengert bei aufgehobener Lichtreaktion. Das trifft aber nur für den Menschen und Hund zu und für letzteren auch nur insofern, als die Miosis bei sehr weit fortgeschrittener Anästhesie eintritt, wenn die Muskeln schon lange Zeit erschlafft sind. Die Pupillenverengung ist hier nahezu schon ein Zeichen der Gefahr, fast ebenso sehr wie beim Menschen eine plötzliche Erweiterung, die sich an die Miosis anschließen kann (Schiff und Foa<sup>8)</sup>). Bei Katzen und Kaninchen tritt die Miosis auch in tiefer Narkose nicht auf, die Pupille bleibt mittelweit (Nakazawa<sup>9)</sup>). Im Exzitationsstadium ist sie auch bei diesen Tierarten erweitert.

Mydriasis und Miosis sind nach den Versuchen von Dogiel zentral bedingt; denn Reizung des N. oculomotorius und sympathicus führen noch zu einer Verengung, bzw. Erweiterung und die Irismuskulatur bleibt ebenfalls unbehelligt. Spalitta<sup>10)</sup> suchte die Erscheinungen experimentell genauer zu analysieren. Nach ihm ist Erweiterung der Pupille nicht ausschließlich durch eine Sympathicusreizung bedingt, da die Mydriasis auch nach Exstirpation des Ganglion cervicale sup. eintritt. Die Nervenendigungen des Oculomotorius

1) Coze, l. c. S. 198.

2) H. Morgen, l. c.

3) W. Engelmann, Arch. f. d. ges. Physiol. 5, 498 (1872) u. 6, 97 (1872).

4) N. W. Jastreboff, Arch. f. [Anat. u.] Physiol. 1884, S. 90

5) K. Mennicke, Inaug.-Diss. Halle 1920.

6) J. Dogiel, Arch. f. [Anat. u.] Physiol. 1866, S. 231.

7) Budin u. Coyne, Gaz. med. de Paris 1875, S. 67.

8) M. Schiff u. Foa, zit. nach M. Mohaupt.

9) T. Nakazawa, Arch. f. vergl. Ophth. 1, 20 (1910).

10) F. Spalitta, Arch. d. farm. e therap. I, 12, 358 (1893).

werden aber nicht gelähmt, da die Chloroformnarkose die durch Muscarin oder Morphin verengerte Pupillè nicht zu erweitern vermag. Wohl ist dies aber durch Ischiadicusreizung möglich. Spalitta nimmt deshalb an, daß die Pupillenerweiterung im Excitationsstadium auf einer Reizung der Großhirnrinde beruht, die sich in einer Hemmung des Zentrums für die Pupillenverengerer äußert. Es wäre dies also eine Hemmung eines Oculomotoriusreflexes, wofür auch die Tatsache spricht, daß alle anderen Reflexe von Seiten des Oculomotorius schon fehlen. Die Verengung der Pupillen im Toleranzstadium ließe sich demnach durch Lähmung dieses hypothetischen Hemmungszentrums erklären. Mit der Füllung der Irisgefäße hängen die Pupillenverengungen offenbar nicht zusammen, obwohl Koch<sup>1)</sup> dieser Annahme zuneigt.

Eine Beeinflussung der Augenmuskulatur durch die Chloroformnarkose findet nach Högyes<sup>2)</sup> in der Weise statt, daß zunächst ein Strabismus convergens bilateralis auftritt, der langsam in einen Strabismus divergens bilateralis übergeht. Diese beiden Stellungen wechseln noch mehrmals während der Narkose. Rotierende Körperbewegungen sind in der Narkose nicht wie sonst

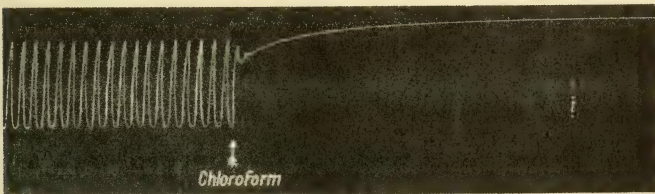


Abb. 8. Froschherzpräparat nach Straub. Maximale Verkürzung durch Chloroform und Erstarrung der Muskulatur.

von kompensatorischen Augenbewegungen begleitet. Die unwillkürlichen bilateralen Augenbewegungen werden als Reizerscheinungen der assoziierenden Nervenzentren aufgefaßt. Diesen Reizerscheinungen folgt schnell die Narkose dieser Zentren. Treves<sup>3)</sup> ließ die Augenbewegungen narkotisierter Hunde aufschreiben und stellte zunächst frequente assoziierte Bewegungen beider Augen fest. Mit zunehmender Tiefe der Narkose tritt bei Muskeler schlaffung und aufgehobener Sensibilität ein Zustand dauernder Ablenkung nach außen und oben ein. Diese Stellung ist angeblich durch eine Dauerkontraktion des M. rectus sup. und inf. hervorgerufen, während M. rectus int. und ext. nach kurzer Zusammenziehung erschlaffen. Die Augenstellung in der Narkose wird durch Lähmung eines zentralen Hemmungsmechanismus erklärt.

Die Einwirkung des Chloroforms auf den intrakoulären Druck haben Kochmann und Römer<sup>4)</sup> untersucht. Sie stellten fest, daß bei Einatmung eines 1,8% Chloroformluftgemisches der Blutdruck des Kaninchens etwas sinkt und dadurch auch der intraokuläre Druck einen Abfall aufweist. Es konnte auch gezeigt werden, daß die Steigerung des intraoculären Druckes, die einer subconjunctivalen Einspritzung einer 1% Kochsalzlösung folgt, durch die Chloro-

<sup>1)</sup> W. Koch, Deutsche med. Wochenschr. 1890, S. 292.

<sup>2)</sup> A. Högyes, Arch. f. experim. Pathol. u. Pharmacol. 16, 84 (1883).

<sup>3)</sup> Z. Treves, Arch. ital. de biol. 13, 3, 438 (1895).

<sup>4)</sup> M. Kochmann u. P. Römer, Graefes Arch. f. Ophthal. 88, 528 (1914).



formnarkose vollkommen verhindert wird, während der Kochsalzreiz in der Äthernarkose erfolgreich ist. Selbst wenn die Blutdrucksenkung in der Chloroformnarkose unbedeutend oder anfangs überhaupt nicht vorhanden ist, gelingt es nicht, durch den Kochsalzreiz die typische Drucksteigerung zu erzielen. Infolge der Erweiterung des Gefäßgebietes des Splanchnicus wird die Verteilung des Blutes insofern geändert, als der größte Teil in die Abdominalgefäße abströmt, während die Hirn- und damit auch die Augengefäße blutärmer und passiv enger werden, und sich infolgedessen auf den Kochsalzreiz weder erweitern, noch Flüssigkeit in das Innere des Auges austreten lassen. Während sonst bei einem normalen oder ätherisierten Tiere mit Anstieg des intraokularen Druckes nach dem Kochsalzreiz der Eiweißgehalt des Kammerwassers stark vermehrt ist, bleibt diese Vermehrung in der Chloroformnarkose aus.

**Stoffwechsel:** Strübing<sup>1)</sup> scheint zuerst die Wirkungen des Chloroforms auf den Stoffwechsel des Menschen und Tieres untersucht zu haben. Er zeigte, daß beim Hund und beim Menschen nach der Inhalationsnarkose eine Erhöhung der Harnstoffausscheidung stattfindet. In noch höherem Maße wird die Phosphorsäureausscheidung gesteigert, sodaß das Verhältnis Phosphorsäure: Harnstoff erheblich anwächst. Aus den erhaltenen Zahlen schließt Strübing, daß durch Chloroform der Eiweißbestand vermindert und Nervensubstanz zerstört werde. Vidal<sup>2)</sup> fand nach Chloroformnarkose beim Menschen, Kaninchen und Hund eine Steigerung der Harnstoffausscheidung und des gesamten Stickstoffs, die beim Hunde schon nach 15 Minuten beginnt. Strassmann<sup>3)</sup> kam beim Hunde zu ähnlichen Ergebnissen, indem er nachwies, daß die N-Ausfuhr bei dem in Stickstoffgleichgewicht befindlichen Tiere nach mehrstündiger Chloroformnarkose um  $\frac{1}{5}$  ansteigt. Auch Salkowski<sup>4)</sup>, ebenso wie sein Schüler Taniguti<sup>5)</sup> fanden nach Eingabe von Chloroformwasser mit 1,5 g Chloroform per os, daß ein im Stickstoffgleichgewicht befindlicher Hund mehr N ausscheidet als vor der Darreichung des Chloroforms. Selbst eine einmalige Chloroformierung läßt den Wert des Stickstoffs von 14,5 auf 17,5 g anwachsen. Noch auffallender waren die Werte, wenn dem mit Fleisch, Schmalz und Wasser gefütterten Hunde an vier aufeinanderfolgenden Tagen täglich 200 ccm Chloroformwasser gereicht wurden.

Fünftägige Vorperiode ohne Chloroform zeigt eine N-Ausscheidung von 16.614 g tgl., fünftägige Chloroformperiode von 21.976 g tgl., an einem Tage sogar 25.120 g.

Es war also zu einem toxischen Eiweißzerfall gekommen. Kast<sup>6)</sup> fand beim chlorarm gemachten Hunde nach wiederholter Chloroformnarkose eine Steigerung der Chlorausscheidung und ebenso eine Steigerung der Schwefelausscheidung. Zunächst ist er geneigt, die Mehrausscheidung der Chloride auf eine Zersetzung des Chloroforms zu beziehen, ähnlich wie dies auch Zeller<sup>7)</sup> tat. Aber in einer weiteren Arbeit mit Mester<sup>8)</sup> spricht er die Mehrausscheidung von Chloriden als Ausdruck einer Stoffwechselstörung an, da mit Sinken des Körpergewichts auch ein Verlust an Stickstoff und Schwefel festzustellen

<sup>1)</sup> P. Strübing, Arch. f. experim. Pathol. u. Pharmakol. **6**, 266 (1877).

<sup>2)</sup> E. Vidal, Compt. rend. de la soc. de biol. **48**, 474 (1900).

<sup>3)</sup> Fr. Strassmann, Virchows Archiv **115**, 1 (1888).

<sup>4)</sup> E. Salkowski, Virchows Archiv **115**, 339 (1888).

<sup>5)</sup> K. Taniguti, Virchows Archiv **120**, 121 (1889).

<sup>6)</sup> A. Kast, Berl. klin. Wochenschr. 1888, S. 377 u. Münch. med. Wochenschr. 1889, S. 869.

<sup>7)</sup> A. Zeller, Zeitschr. f. phys. Chemie **8**, 70 (1883).

<sup>8)</sup> A. Kast u. B. Mester, Zeitschr. f. klin. Med. **18**, 469 (1891).

ist. Ein Teil dieses Schwefels wird beim Menschen als eine cystinähnliche Substanz durch den Urin ausgeschieden, der gleichzeitig reduzierende Eigenschaften erhält. Als weiterer Beweis für die Stoffwechselstörung, insbesondere in der Leber ist der hohe Säuregrad des Urins und der Gehalt an Urobilin anzusehen.

Rudenko<sup>1)</sup> hatte schon vor dem Erscheinen der Veröffentlichung von Kast und Mester festgestellt, daß der Hund von Salkowski und Taniguti neben dem Stickstoffverlust eine Mehrausscheidung des Neutralschwefels von 17,35 auf 28,02% aufweist, das Verhältnis Gesamtschwefel: N aber ungeändert bleibt. Savelieff<sup>2)</sup> kam dann in Verfolgung der Salkowskischen Untersuchung zu dem Ergebnis, daß in der normalen Vorperiode die Ausscheidung des Gesamtschwefels täglich 7,4 g im Durchschnitt betrage. Davon entfallen 5,2 auf die Schwefelsäure, und 2,2 g auf den Neutralschwefel. Während der viertägigen Chloroformperiode stieg bei vermehrter N-Ausscheidung der Gesamtschwefel auf 7,3, 10,4, 10,5, und 11,1 an. Davon entfielen auf Schwefelsäure 5,8, 8,5, 8,2 und 8,0, auf den Neutralschwefel 1,4, 1,9, 2,3 und 3,1. Am Tage nach der Chloroformdarreichung bei einer Ausscheidung von 25,1 g N werden 15,2 g Gesamtschwefel ausgeschieden, davon 8,0 g Schwefelsäure und 7,2 g Neutralschwefel. Im weiteren Verlauf sinkt dann der Stickstoff- und Schwefelgehalt des Urins unter die Norm. Besonders wichtig ist es, daß die Ausscheidung des N und des Schwefels nicht parallel geht, sondern insbesondere der Neutralschwefel in erhöhtem Maße ausgeschieden wird. Auch Heymans und Debuck<sup>3)</sup> stellten am Kaninchen nach Injektion von Chloroform in Öl gelöst einen toxischen Eiweißzerfall mit vermehrter Ausscheidung der Chloride und Phosphorsäure fest. Howland und Richards<sup>4)</sup> unterwarfen drei Hunde einer lang dauernden Chloroformnarkose und fanden als Folge am selben Tage ein starkes Ansteigen der N-Ausscheidung. Das Verhältnis Harnstoff: Gesamt-N zeigte keine wesentliche Änderung, dagegen stieg die Kreatinausscheidung merklich an, besonders in den späteren Tagen, während die Kreatininausscheidung abnahm. Der Gesamtschwefel erfuhr eine Zunahme, die hauptsächlich auf Rechnung des neutralen Schwefels kam. Wenn die Stoffwechselstörung mit dem Tode endigt, so beruht dies nicht auf einer Säurevergiftung; aber auch der Stickstoffverlust ist zu gering, um als Erklärung dienen zu können. Die Untersucher nehmen deshalb als Todesursache bei einer protrahierten Chloroformnarkose Substanzen unbekannter Art an, die entweder abnorme Stoffwechselprodukte sind oder nicht wie in der Norm entgiftet werden. Lindsay<sup>5)</sup> findet in Bestätigung früherer Versuche von Paton<sup>6)</sup> ebenfalls eine Vermehrung der N-Ausscheidung, die sich folgendermaßen verteilt: Gesamtstickstoff stark vermehrt, Harnsäurestickstoff merklich vermindert, Ammoniak- und Allantoinstickstoff vermehrt, Monoaminosäuren vermindert, Diaminosäuren und Polypeptide vermehrt. Marshal<sup>7)</sup> und Rowntree finden, wenn auch nur wenig ausgesprochen, eine Vermehrung des Harnstoffs und der Aminosäuren, ohne daß das gegenseitige Verhältnis gestört wäre. Gelati<sup>8)</sup> und Vaccari beobachteten an Hunden eine Vermehrung des Gesamtstickstoffs, des Harn-

<sup>1)</sup> Rudenko, Virchows Archiv **125**, 102 (1891).

<sup>2)</sup> N. Savelieff, Virchows Archiv **136**, 195 (1894).

<sup>3)</sup> J. F. Heymans u. D. Debuck, Arch. internat. d. pharm. et de théér. **1**, 1 (1895).

<sup>4)</sup> J. Howland u. A. N. Richards, Journ. of exp. Med. **11**, 344 (1909).

<sup>5)</sup> D. E. Lindsay, Bioch. Journ. **4**, 407 (1911).

<sup>6)</sup> N. Paton, Proc. of Royal soc. Edinburgh **28**, 6 (1907).

<sup>7)</sup> E. K. Marshal u. L. G. Rowntree, Journ. of experim. Med. **22**, 333 (1915).

<sup>8)</sup> F. Gelati u. L. Vaccari, Bull. de soc. med.-chir. Modena **6**, 97.

stoffs, der Phosphate und Chloride, während die Harnsäure und Sulfate sich verminderten. Die Menge des Harns ist vergrößert, die Färbung intensiver und der Säuregrad vermehrt. In Versuchen am Menschen hat Poehl<sup>1)</sup> im wesentlichen die gleichen Ergebnisse erzielt, wie die anderen Untersucher am Tiere.

Es ergibt sich also aus allen diesen Versuchen ganz eindeutig, daß Chloroform gleichgültig, wie es aufgenommen wird, ob per os, subcutan oder per inhalationem, ob Narkose eintritt oder nicht, eine Vermehrung der Stickstoffausscheidung, also einen toxischen Eiweißzerfall hervorruft und ferner, daß die einzelnen stickstoffhaltigen Ausscheidungsprodukte nicht gleichmäßig an der Vermehrung beteiligt sind. Harnstoff und Ammoniak sind jedenfalls an Menge vermehrt. Von den anderen Stoffwechselprodukten, die mit dem Stickstoffwechsel in mehr oder minder engem Zusammenhang stehen, ist in besonders hohem Grade die Ausscheidung der Phosphorsäure und des Neutralschwefels, sowie der Chloride vermehrt. Das Verhältnis  $P_2O_5 : N$  und Neutralschwefel zu Gesamtschwefel wächst unter Chloroformwirkung an. Ein weiterer Beweis für einen toxischen Eiweißzerfall und Körpersubstanzverlust ist die Abnahme des Körpergewichts und Erhöhung des Aciditätsgrades des Urins.

Die Angabe von E. Hamburger<sup>2)</sup>, daß schilddrüsenlose Tiere nach Zufuhr von Chloroform und anderen chlorsubstituierten Narkotica keinen Eiweißzerfall zeigen, ist nicht unwidersprochen geblieben und bedarf jedenfalls noch der Bestätigung.

Störungen des Kohlenhydratstoffwechsels werden durch Chloroform zweifellos hervorgerufen. In dem Abschnitt über Blutveränderungen ist bereits auseinandergesetzt, daß kleine Chloroformdosen vielleicht eine Verminderung, größere aber zweifellos eine Vermehrung des Blutzuckers hervorrufen. Diese Hyperglykämie wird verschieden erklärt. Seegen<sup>3)</sup> fand den Blutzucker-gehalt im Carotisblut erhöht, in der V. hepatica kleiner als beim nichtchloroformierten Tiere. Auch der Unterschied im Gehalt des Pfortaderblutes und des Blutes der V. hepatica ist beim normalen Tiere erheblich größer als beim narkotisierten. Seegen schließt daraus, daß die Zuckerbildung in der Leber durch Chloroform gehemmt wird und die Gewebe weniger Zucker zerstören. Battier und Soulier<sup>4)</sup> stellten beim Meerschweinchen nach Chloroformzufuhr eine Abnahme des Leberglykogens fest und bestätigten dadurch die Angaben von Boehm und Rosenbaum<sup>5)</sup>, die bei Katzen nach 7stündiger Narkose kein Glykogen in der Leber mehr finden konnten und auch den Glykogengehalt in den Muskeln nur noch als sehr gering feststellten (0,1%). Auch Garnier und Lambert<sup>6)</sup> finden beim Vergleich des Glykogengehaltes eines vor der Narkose exstirpierten Leberlappens und des im Tier verbleibenden Leberteilens nach der Narkose eine wesentliche Glykogenverminderung, z. B. von 2,7% auf 0,805%. Gleichzeitig tritt eine Vermehrung des Zuckergehaltes des Blutes von 0,262% auf 0,492% ein. Wenn auch die Exstirpation eines Leberlappens in dem gleichen Sinne wirkt, so ist doch an der Größe der Zahlen ein Einfluß des Chloroforms nicht zu verkennen. Sichergestellt wird das Ergebnis in anderen Versuchen am Hunde durch Bestimmung des Blutzuckers nach

<sup>1)</sup> A. Poehl, Inaug.-Diss. Petersburg 1908.

<sup>2)</sup> E. Hamburger, Arch. f. d. ges. Physiol. **152**, 56 (1913).

<sup>3)</sup> J. Seegen, Zentralbl. f. d. med. Wiss. 1887, Nr. 31 u. 32; 1888, Nr. 14 u. 15.

<sup>4)</sup> Battier u. Soulier, Méd. moderne 1893, zit. nach Zentralbl. f. inn. Med. **15**, 147.

<sup>5)</sup> Boehm, R u. F. Rosenbaum, Arch. f. experim. Pathol. u. Pharmakol. **15**, 450 (1882).

<sup>6)</sup> L. Garnier u. M. Lambert, Journ. de phys. et de path. gén. **2**, 902 (1900).



Unterbindung der Lebervene. Jetzt findet keine Vermehrung des Blutzuckers unter Chloroformeinwirkung statt. Vor der Narkose war der Blutzuckergehalt 0,0498% und unter Chloroformwirkung nach Ausschaltung der Leber 0,0477%. Auch bei künstlicher Durchspülung der Leber mit chloroformhaltiger Nährflüssigkeit zeigte sich eine Verminderung des Glykogengehaltes. Die eine Hälfte einer Kaninchenleber mit einem Glykogengehalt von 9,1185% wurde 1 Stunde mit defibriniertem Rinderblut durchströmt. Dabei sank der Glykogengehalt auf 7,3065%. Der andere Teil der Leber wurde mit der gleichen Durchspülungsflüssigkeit unter Zusatz von Chloroform beschickt. Ihr Glykogengehalt fiel auf 6,614%. Die beiden Forscher beziehen deshalb die Vermehrung des Blutzuckers in der Narkose auf eine Ausschüttung des Leberglykogens als Traubenzucker ins Blut. Ebenso stellt Arnheim<sup>1)</sup> in Versuchen am Kaninchen bei einer Steigerung des Blutzuckergehaltes von 0,12—0,14% auf 0,3—0,4% eine Verminderung des Leberglykogens auf 0,03—0,09 fest.

Seegen ist also der Ansicht, daß der Kohlenhydratstoffwechsel unter Chloroformwirkung gehemmt werde. Nach Versuchen am Menschen schließt sich Oppermann<sup>2)</sup> dieser Ansicht an. Die Mehrzahl der Forscher dagegen stellen die experimentell sehr gut begründete Hypothese auf, daß unter Einfluß des Chloroforms das Leberglykogen, vielleicht auch Muskelglykogen (Boehm) als Traubenzucker in das Blut übergeführt wird und dadurch eine Hyperglykämie hervorruft.

Als Ausdruck schwerer durch Chloroform verursachter Stoffwechselstörungen ist beim Menschen das Auftreten von Acidosekörpern im Urin aufzufassen (Grevén<sup>3)</sup>, Becker<sup>4)</sup>, Guttrie<sup>5)</sup> Baldwin<sup>6)</sup>). Die Ursache des Auftretens von Aceton und Acetessigsäure ist noch nicht geklärt. Beckei hält sie für ein Zeichen vermehrten Eiweißzerfalles, Guttrie für die Folge einer Zersetzung des Fettes.

Die Erhöhung des Lipoid- und Fettgehaltes des Blutes unter Einwirkung des Chloroforms (Cattorette<sup>7)</sup>, Reicher<sup>8)</sup>, Boor<sup>9)</sup>) könnte unter Umständen ebenfalls als eine Stoffwechselstörung gedeutet werden. Dies scheint auch der Fall bei der Feststellung zu sein, daß der Urin chloroformierter Tiere toxischer wirkt als derselben Tiere während der Inanition. Nach Neutralisation durch Natriumcarbonat produzierte 1 kg Kaninchen, die zur Tötung von 1,089 kg Kaninchen nötige Giftmenge, nach der Narkose stieg diese Zahl auf 1,409 (Vidal<sup>10)</sup>).

**Wärmehaushalt.** Der während der Chloroformnarkose eintretende Temperaturabfall ist ohne Ausnahme von allen Untersuchern gefunden worden (Duméril und Demarquay<sup>11)</sup>, Bouisson<sup>12)</sup>, Comitée d'émulation u. a.). Bert<sup>13)</sup> stellte fest, daß je länger die Narkose dauerte, um so tiefer die Tempera-

<sup>1)</sup> J. Arnheim, Wien. klin. ther. Wochenschr. 1905, 43.

<sup>2)</sup> Fr. Oppermann, Deutsche Zeitschr. f. Nervenheilk. 47/48, 590 (1913).

<sup>3)</sup> Grevén, Inaug.-Diss. Bonn 1895.

<sup>4)</sup> E. Becker, Zentralbl. f. Chir. 21, 895 (1891).

<sup>5)</sup> L. G. Guttrie, The Lancet 1905, S. 583.

<sup>6)</sup> H. Baldwin, Journ. of Biol. Chem. 1, 239 (1906).

<sup>7)</sup> F. Cattorette, Giorn. d. r. acc. d. med. Turin 77, 208 (1914).

<sup>8)</sup> K. Reicher, Zeitschr. f. klin. Med. 65, 235 (1908).

<sup>9)</sup> W. R. Boor, Journ. of Biol. Chem. 19, 1 (1914).

<sup>10)</sup> E. Vidal, Compt. rend. de la soc. de biol. 48, 1058 (1900).

<sup>11)</sup> Duméril u. Demarquay, Arch. gén. d. med. 16, 1848, zit. nach M. Mohaupt, Inaug.-Diss. Leipzig 1899.

<sup>12)</sup> Bouisson, Comitée d'émulation. Paris 1855. Zit. nach M. Mohaupt.

<sup>13)</sup> P. Bert, Compt. rend. de la soc. de biol. 35, 241 (1883).

tur absank, so daß die Eigenwärme des Hundes bis auf  $30^{\circ}$  fallen konnte. Beim Kaninchen fand Kappeler<sup>1)</sup> bei einer 10stündigen Narkose einen Temperaturabfall von  $38$  auf  $29^{\circ}$ . Sulzinski<sup>2)</sup> schrieb nach dem Stande des damaligen Wissens das Sinken der Körperwärme in seinen Versuchen am Hunde einer Schädigung der roten Blutkörperchen zu, durch die der Stoffwechsel und damit die Körperwärme vermindert werden. Scheinsson<sup>3)</sup> sah bei einer  $1\frac{1}{2}$ — $3\frac{1}{2}$ -stündigen Narkose einen Temperaturabfall von  $4^{\circ}$  eintreten. Er führte die Erscheinung auf eine Verminderung der Wärmeproduktion zurück, da die Hauttemperatur nicht erhöht war und damit die Strahlung, die gemessen wurde, nicht vermehrt gefunden wurde. Auch die Wasserabgabe war nicht erhöht und eine Wärmeabgabe durch die Lungen kam bei der gewählten Versuchsanordnung nicht in Frage.

Rumpf<sup>4)</sup> narkotisierte Meerschweinchen und Kaninchen mit Chloroform, Äther und Alkohol und brachte die betäubten Tiere gleichzeitig mit normalen Kontrolltieren in ein kaltes Zimmer oder in eine durch Eis gekühlte Glocke. Das Kontrolltier hält seine Eigenwärme mit geringen Schwankungen von  $0,1$ — $0,2^{\circ}$  aufrecht, bei den narkotisierten Tieren sinkt die Temperatur schnell um etwa  $10^{\circ}$  ab. Sie haben also die Fähigkeit der Wärmeregulation mehr oder weniger verloren. Durch Respirationsversuche wurde festgestellt, daß die Sauerstoffaufnahme und Kohlensäureabgabe um etwa  $25$ — $62\%$  gesunken war und mithin die Oxydationsvorgänge und damit die Wärmeproduktion vermindert waren. Rumpf kam also durch unmittelbare Messung der Oxydationsvorgänge zu demselben Ergebnis wie Scheinsson.

Richet<sup>5)</sup> gibt an, daß bei subcutaner Einspritzung kleiner, nicht lähmender Chloroformmengen ( $0,33$  g pro kg Kaninchen) eine Vermehrung der Wärmeabgabe eintritt, und daß erst höhere die Temperatur bedeutend vermindern. Gaben auch die Wärmeproduktion einschränken. Die Verminderung der Wärmeproduktion ist zunächst durch die Narkose als solche bedingt, indem durch das Fehlen der Muskelkontraktionen und selbst des Tonus die Hauptstätten der Wärmeentstehung lahmgelegt werden. Dies würde aber nur geringe Bedeutung besitzen, wenn nicht auch das Wärmeregulationszentrum durch Chloroform gelähmt würde. Dies bewiesen Nicolaidès und Dontas<sup>6)</sup> durch folgenden Versuch am Hund. Ein Merkmal für die Erregbarkeit des Wärmeregulationszentrums ist die Körpertemperatur, bei der die Erscheinungen der Wärmepolypnoe eintreten. Diese Temperatur liegt für gesunde Hunde bei  $38,6$  bis  $39,2^{\circ}$  mit Schwankungen von  $0,1$ — $0,3^{\circ}$ . Nach Zufuhr von Chloroform (und Äther) tritt die Polypnoe erst bei höherer Temperatur auf. Da also der Reiz größer sein mußte, so war die Erregbarkeit des Nervenzentrums gesunken.

Zusammenfassung: Der Abfall der Temperatur in der Chloroformnarkose beruht auf dem Verlust der Wärmeregulation, indem die Wärmeproduktion bei ziemlich gleichbleibender Wärmeabgabe eingeschränkt wird. Diese Einschränkung ist durch die zentrale Lähmung der Muskeln bedingt. Das Versagen der Wärmeregulation beruht auf einer Lähmung des Zentrums.

**Angaben der Dosen.** Die Frage, welche Mengen des Chloroforms der Inspirationsluft der Tiere beigemischt sein müssen, um Narkose und Tod herbei-

<sup>1)</sup> O. Kappeler, Die Anästhetica. Deutsche Chir. Lief. 20, S. 53.

<sup>2)</sup> M. Sulzinski, Inaug.-Diss. Dorpat 1865.

<sup>3)</sup> J. Scheinsson, Inaug.-Diss. Dorpat 1867.

<sup>4)</sup> Th. Rumpf, Arch. f. d. ges. Physiol. **33**, 538 (1884).

<sup>5)</sup> Ch. Richet, Compt. rend. de la soc. de biol. **39**, 8 (1885).

<sup>6)</sup> R. Nicolaidès u. G. Dontas, Zentralbl. f. Physiol. **25**, 192 (1911).

zuführen, ist vielfach untersucht worden. Snow<sup>1)</sup> fand beim Menschen die narkotische Konzentration mit 1,48 und 1,6 Vol.-% = 8 mg auf 100 ccm Chloroformluftgemisch. Clover<sup>2)</sup> empfahl etwa die gleiche Konzentration. Das englische Chloroformkomitee<sup>3)</sup> nimmt nach Versuchen am Hunde 3,5—4,5 Vol.-% = 16—20 mg als narkotisierende Konzentration an, die beim Menschen nicht überschritten werden darf. Die eingehenden Versuche von P. Bert<sup>4)</sup> aus dem Jahre 1881 ergaben als narkotische Konzentration für den Hund 1,77 Vol.-% = 9 mg, als tödliche 3,67 = 18 mg. Die narkotische Konzentration für die Maus wurde mit 1,18 Vol.-% = 6 mg, die tödliche mit 2,35 = 12 mg, für den Spatz mit 1,77 Vol.-% = 9 mg, die tödliche mit 3,55 = 18 mg festgestellt.

1883 hat Bert<sup>5)</sup> in neuen Versuchen gefunden, daß eine Konzentration von 0,75 = 4 mg beim Hunde ebensowenig Narkose erzeugt, wie 1,18 = 6 mg. Erst bei 1,56 Vol.-% = 8 mg trat langsames Erlöschen des Cornealreflexes ein und nach 6stündiger Narkose der Tod des Tieres. Bei einer Konzentration von 1,96 Vol.-% = 10 mg wurde schon nach wenigen Minuten Narkose erzielt und nach 2 Stunden der Tod hervorgerufen. Bei einer Konzentration von 2,35 Vol.-% = 12 mg trat der Tod schon nach 1 $\frac{1}{4}$  Stunde ein und bei 3,65 Vol.-% = 18 mg sogar schon nach  $\frac{1}{2}$  Stunde. 1884 kommt Bert<sup>5)</sup> zu dem Ergebnis, daß es mit 1,18 Vol.-% = 6 mg nicht gelingt, einen Hund zum Einschlafen zu bringen, während man mit 1,96 = 10 mg eine 1 $\frac{1}{2}$ stündige Narkose ohne Gefahr unterhalten könne. Bei 3,11 Vol.-% = 14 mg tritt der Tod nach 45 Minuten ein. Die zweckmäßigste Narkose wäre nach Bert mit 10 mg zu beginnen und allmählich auf 8 und 6 herunterzugehen. Beim Menschen genügen für gewöhnlich 1,56 Vol.-% = 8 mg, während 7 mg nur eine ganz oberflächliche Anästhesie hervorrufen.

Kronecker nach Versuchen von Ratimoff<sup>6)</sup> fand 2—3 Vol.-% für Kaninchen nicht unmittelbar tödlich, doch werden diese Konzentrationen nicht auf längere Zeit ertragen. Mit einer Konzentration von 1,49—1,78 kann die Narkose 6 Stunden lang völlig gleichmäßig unterhalten werden. Unterhalb dieser Verdünnung kann eine vollkommene Narkose nicht mehr erzielt werden. Cushny<sup>7)</sup> fand mit der gleichen Versuchsanordnung 0,45 Vol.-% als ausreichend (Kaninchen). Nach Geppert<sup>8)</sup> gebrauchen Hunde, Katzen und Kaninchen 1 $\frac{1}{2}$ —3 Vol.-% zur Narkose. Bei 1% dauert es unter Umständen Stunden, bis die Narkose eintritt. Hennicke<sup>9)</sup> fand als narkotische Konzentration bei Ratten und Hunden etwa 1 Vol.-%, als tödliche eine nur wenig höhere. Rosenfeld<sup>10)</sup> stellt ebenfalls beim Kaninchen fest, daß 1% narkotisch wirkt, und daß 1,2 Vol.-% nach 2stündiger Versuchsdauer Atemstillstand hervorruft. Kionka<sup>11)</sup> und Honigmann<sup>12)</sup> nehmen als narkotische Kon-

<sup>1)</sup> Snow, On chloroform and other anaesthetics, London 1858.

<sup>2)</sup> J. T. Clover, Brit. med. Journ. 1873, 4.

<sup>3)</sup> Engl. Chloroformcomité, zit. nach Ritschel, W. u. O. Stange, Arch. int. de pharm. et de thérap. 22. 21 (1913).

<sup>4)</sup> P. Bert, Compt. rend. d. l. soc. d. Biol. 35, 241 (1883).

<sup>5)</sup> P. Bert, Compt. rend. d. l. soc. d. Biol. 93, 768 (1881); 98, 66 u. 124, (1884); 100, 1528 (1885).

<sup>6)</sup> H. Kronecker u. Ratimoff, Arch. f. (Anat. u.) Physiol. 1884, 576.

<sup>7)</sup> A. Cushny, Zeitschr. f. Biol. 28, 365 (1891).

<sup>8)</sup> J. Geppert, Deutsche med. Wochenschr. 1889, 433 u. 457 u. 476.

<sup>9)</sup> W. Hennicke, Inaug.-Diss. Bonn 1895.

<sup>10)</sup> M. Rosenfeld, Arch. f. experim. Pathol. u. Pharmakol. 37, 52 (1896).

<sup>11)</sup> H. Kionka, Arch. f. klin. Chir. 58, 717 (1899).

<sup>12)</sup> Fr. Honigmann, Arch. f. klin. Chir. 58, 730 (1899).



zentration beim Kaninchen 0,5—1,3 an. Oberhalb dieser Konzentrationen kann der Tod eintreten. Behr<sup>1)</sup> fand bei Versuchen an Katzen Narkose nach 3stündiger Einwirkung von 0,6 Vol.-%, bei 40 Minuten langer Einwirkung von 1,4, bei 20 Minuten langer Einwirkung von 2,7 und bei 10—15 minuten-langer Einwirkung von 8,5%. Die beiden letzten Tiere jedoch starben. Madelung<sup>2)</sup> hält 1 Vol.-% für narkotisch und 1,45 für tödlich, da schon nach 40 Minuten Atemstillstand bei dem Kaninchen auftrat.

Ritschel und Stange<sup>3)</sup> stellten als Konzentration, die eine tiefe Narkose mit Aufhebung des Cornealreflexes des Kniephänomens und der Reaktion auf schmerzhaft Reize herbeiführen, 1,65—1,7 Vol.-% = 8,5 mg in 100 cem narkotischem Luftgemisch fest. Dabei ist es ziemlich gleichgültig, ob die Tiere 1 Stunde lang die gleiche Konzentration oder allmählich steigende in genügend langer Zeit einatmen. Eine leichte Narkose mit voller Anästhesie wird mit 1,35 Vol.-% Chloroform = 6,8 mg erreicht. Die tödliche Dosis liegt für Chloroform ungefähr bei 2 Vol.-% = 10 mg, eine 1stündige Einatmung dieser Konzentration vorausgesetzt.

In Übereinstimmung damit stehen die Versuche von Waller<sup>4)</sup> am Menschen, der die narkotische Konzentration mit 1,5% angibt.

Für Kaulquappen von *R. temporaria* sind Chloroformlösungen von 1:10 000 gerade wirksam, 1:4000 tödlich durch Herzlähmung (Overton<sup>5)</sup>).

Bei subcutaner Injektion kommt es zu tödlichen Vergiftungen der Tiere. Nach Nothnagel<sup>6)</sup> werden Kaninchen durch 5 cem Chloroform in 5 Stunden getötet. Nach Gading<sup>7)</sup> tritt der Tod nach der gleichen Dosis erst nach 5 Tagen ein. Toth<sup>8)</sup> fand schon 1 cem Chloroform tödlich. Ostertag<sup>9)</sup> sah den Tod junger Katzen innerhalb fünf Stunden nach 5 cem Chloroform in subcutaner Injektion verabreicht eintreten. Hunde starben nach 10 cem Chloroform innerhalb eines Tages. Heymans und Debuck<sup>10)</sup> vergifteten Kaninchen mit 10% Chloroformöl, das sie täglich subcutan verabreichten. Nach einer Dosis von 2 cem täglich tritt der Tod innerhalb 33 Stunden ein. 1 cem täglich dieser Lösung tötet die Tiere in 1½ Tagen, 0,75 cem täglich in etwa 2 Tagen. Bei einer täglichen Injektion von 0,5 cem erliegt das Tier nach 4 Tagen und 9 Stunden und nach 0,25 cem täglich nach 25 Tagen.

Bei Anwendung des Chloroforms auf die Haut sind Dosierungen nicht möglich. Immerhin stellte Heymans<sup>11)</sup> fest, daß sich bei Einwirkung von Chloroformdämpfen auf die Haut von Kaninchen tödliche Vergiftungen erzielen lassen. Wurde ein Glaszylinder, in dem sich 4 cem Chloroform befanden, über das Ohr eines Kaninchens gestülpt, so starben die Tiere zwischen dem 3—5. Tage.

Bei intravenöser Injektion einer Chloroform-Kochsalzlösung tritt bei Katzen tiefe Narkose ein, wenn die in das Blut eingebrachten Mengen Chloroform 0,51—1,13 g betragen. Die Konzentration der Chloroform-Kochsalzlösung mußte höher als 0,75 g auf 400 cem sein. Drei von sieben Tieren starben

<sup>1)</sup> V. Behr, Inaug.-Diss. Würzburg 1903.

<sup>2)</sup> W. Madelung, Arch. f. experim. Pathol. u. Pharmakol. **62**, 409 (1910).

<sup>3)</sup> W. Ritschel u. O. Stange, Arch. int. de pharm. et de therap. **22**, 21 (1913).

<sup>4)</sup> A. D. Waller, Brit. assoc. f. t. ad. of sc. (1911).

<sup>5)</sup> E. Overton, Studien über die Narkose. Jena 1901.

<sup>6)</sup> H. Nothnagel, Berl. klin. Wochenschr. 1866, 31.

<sup>7)</sup> K. Gading, Inaug.-Diss. Berlin 1879.

<sup>8)</sup> L. Toth, Pest. med.-chir. Presse 1887.

<sup>9)</sup> R. Ostertag, Virchows Archiv **118**, 250 (1889).

<sup>10)</sup> J. F. Heymans u. D. Debuck, l. c. S. 18.

<sup>11)</sup> J. F. Heymans, Ann. de la soc. de med. d. Gand (Gent) 1892.

indessen. Beim Kaninchen sind 0,77—1,29 g Chloroform notwendig (Burekhardt<sup>1)</sup>).

**Resistenz.** Eine natürliche Resistenz verschiedener Tierarten gegenüber dem Chloroform läßt sich insofern nachweisen, als nach Mosiman und Whipple<sup>2)</sup> Schildkröten, Frösche und Tauben keine Lebernekrosen aufweisen, obwohl die Narkosen sehr lange dauerten und bei der Schildkröte öfters wiederholt wurden. Junge Tiere scheinen durch geringere Konzentrationen gelähmt zu werden als ältere. So fand Vernon<sup>3)</sup>, daß  $\frac{1}{2}$  Tag alte Kaulquappen im Wasser, das 0,005% Chloroform enthält, narkotisiert werden, während Kaulquappen von 17 Tagen und mehr erst bei einer Konzentration von 0,016% Narkose zeigen.

Beim Warmblüter sind nach den Versuchen von Whipple<sup>4)</sup> ganz junge Tiere weniger empfindlich für toxische Wirkungen des Chloroforms auf die parenchymatösen Organe. Langdauernde Chloroformnarkose ruft bei trächtigen Hunden unmittelbar vor oder während der Geburt die gleichen Leberveränderungen hervor, wie bei nicht graviden Tieren, aber die neugeborenen Jungen zeigen keine Leberveränderungen, obwohl der Chloroformgehalt der Organe nahezu ebenso hoch ist wie der der Mutter. Demgegenüber findet Raysky<sup>5)</sup>, daß bei schwangeren Kaninchen durch die Chloroformnarkose die gleichen Veränderungen beim Muttertier und Fötus gesetzt werden.

**Subakute und chronische Vergiftungen** wurden vielfach vorgenommen, um die Beeinflussung des Stoffwechsels und die Organveränderungen untersuchen zu können. Die entsprechenden Angaben finden sich in den oben bezeichneten Abschnitten. Übereinstimmend ergibt sich aus den Untersuchungen, daß mit Abfall des Körpergewichts ein Zerfall von Organsubstanz eintritt, im Urin sich Eiweiß und Zylinder finden als Zeichen einer parenchymatösen Schädigung der Niere. Bei der Sektion wurden degenerative Erscheinungen in Leber, Herz und Niere festgestellt, die bis zur Nekrose fortschreiten konnten. Kurz vor dem Tode tritt Blut im Urin auf und Ikterus kann vorhanden sein.

Beim Menschen sind derartige Vergiftungsfälle verhältnismäßig häufig gesehen worden. Gewöhnlich handelt es sich hier um eine subakute Vergiftung, die als sog. Spätod beschrieben wird. Der Verlauf ist etwa der, daß nach einer sehr lang dauernden Chloroformnarkose die Patienten erwachen, aber nach 24 oder 48 Stunden unter Erbrechen leicht ikterisch werden, im Urin Eiweiß und Zylinder ausscheiden und sehr schnell unter Kleinerwerden des Pulses sterben. Bei der Sektion werden dann ähnliche, wenn auch etwas leichtere Befunde erhoben als bei einer Phosphorvergiftung. Die hierhergehörige Literatur findet man bei Nothnagel<sup>6)</sup>, Gading<sup>6)</sup>, Toth<sup>6)</sup>, Ungar<sup>6)</sup>, Junker<sup>6)</sup>, Straßmann<sup>6)</sup>, Ostertag<sup>6)</sup>, Heymans und Debuck<sup>6)</sup>. Der erste, der auf den Spätod nach Chloroformnarkose aufmerksam machte, scheint Casper<sup>7)</sup> gewesen zu sein.

Chronischer Mißbrauch von Chloroform ereignet sich äußerst selten. Bei Aufnahme per inhalationem sind die Erscheinungen beim Menschen ver-

<sup>1)</sup> L. Burekhardt, Arch. f. experim. Pathol. u. Pharmakol. **61**, 323 (1909).

<sup>2)</sup> R. E. Mosiman u. J. H. Whipple, Bull. of the Johns Hopkins hosp. **23**, 326 (1912); zit. nach Bioch. Zentralbl. **14**, 2127 (1912/13).

<sup>3)</sup> H. M. Vernon, Journ. of Physiol. **47**, 15 (1913).

<sup>4)</sup> G. H. Whipple, Journ. of exp. Med. **15**, 246 (1912).

<sup>5)</sup> Raysky, Vierteljahrsschr. f. gerichtl. Med. u. öffentl. Sanitätswesen **41**, 71 (1911).

<sup>6)</sup> l. c. S. 152.

<sup>7)</sup> Casper in Caspers Wochenschr. 1850, zit. nach Fr. R. v. Friedländer, Vierteljahrsschr. f. gerichtl. Med. u. öffentl. Sanitätswesen **8**, Suppl. 94 (1894).

hältnismäßig gering.\* Storat<sup>1)</sup> schildert einen fünfzehnjährigen Mißbrauch von Chloroform. Es trat keine Gewöhnung ein, d. h. es wurden nicht fortschreitend größere Gaben notwendig. Psychische und körperliche Veränderungen stellten sich nicht ein und nach plötzlicher Entziehung traten keine Abstinenzerscheinungen auf. Andere Autoren geben allerdings an, daß eine Reihe körperlicher Erscheinungen eintreten können (Zittern der Hände, Pupillengerade), aber auch psychische Störungen sich bemerkbar machen (depressive und melancholische Zustände), die jedoch nach Aussetzen der Chloroformeinatmung sofort wieder verschwinden [Boehm<sup>2)</sup>].

Die Frage, wie eine akute Chloroformvergiftung beim Menschen behoben werden kann, hat wegen des großen praktischen Interesses auch eine vielfache experimentelle Bearbeitung gefunden.

**Behandlung der Vergiftung und Antagonismus.** Die mechanischen Behinderungen, die durch die Narkose als solche mit der vollkommenen Erschlaffung der Muskulatur oftmals eintreten und die Luftzufuhr durch Zurücksinken der Zungenwurzel aufheben, sind durch Vorziehen der Zunge und Vordrücken des Kiefers zu beseitigen. Hauptsächlich muß angestrebt werden, das Chloroform aus dem Körper zu entfernen und dies geschieht bei Tier und Mensch durch die künstliche Atmung in irgendeiner Form, wozu auch das rhythmische Vorziehen der Zunge gehört. Bei Herzstillstand kann das Chloroform aus dem Kranzgefäßsystem durch Herzmassage entfernt werden, die entweder nach Eröffnung des Brustkorbes oder von der Bauchhöhle aus als sog. subdiaphragmatische Herzmassage (Bourcart) ausgeführt werden kann. Es ist sicher, daß bei der künstlichen Atmung auch immer eine gewisse Herzmassage mit ausgeübt wird. Boehm<sup>2)</sup> hat die Frage untersucht, in welchen Grenzen Tiere, die bis zum Atem-, bzw. Herzstillstand chloroformiert worden sind, künstlich wieder belebt werden können, wenn die Herzbewegungen nicht mehr wahrnehmbar sind. So läßt sich durch Einblasen von Luft durch eine Trachealkanüle allein das Tier nicht wieder zum Leben zurückrufen. Bei gleichzeitiger Kompression des Herzens aber, wodurch wahrscheinlich das chloroformhaltige Blut aus dem Herzen und seinem Kranzgefäßsystem entfernt wird, gelingt unter Umständen eine Wiederbelebung, die sogar dann noch möglich ist, wenn das Herz bereits 7—19 Minuten, die Atmung 10—24 Minuten vollständig aufgehört hatte und die Wiederbelebung erst 1—9 Minuten nach dem Herzstillstand begonnen worden war.

Bei der Herzmassage wird der Muskel wahrscheinlich auch mechanisch unmittelbar erregt und zum weiteren Schlagen veranlaßt. Dieser Mechanismus wird möglicherweise auch durch die Punktion des Herzens in Gang gesetzt. Watson<sup>3)</sup> erhielt beim Hunde, der bis zum Herzstillstand chloroformiert war, durch die Herzpunktion Wiederherstellung des Herzschlages und manchmal sogar völlige Erholung.

Ein weiteres Mittel, die Überladung des Blutes mit Chloroform zu vermindern, besteht in der Verdünnung des Blutes durch Infusion von Kochsalzlösungen oder Blut oder durch Transfusion von Blut eines normalen Individuums auf das chloroformierte [vgl. Tytgat<sup>4)</sup>, Nagel<sup>5)</sup> u. a.]. Dasselbe Ziel haben die

<sup>1)</sup> Storat, Dtsch. med. Wochenschr. **36**, 1362.

<sup>2)</sup> R. Boehm, Handbuch der Intoxikationen, II. Aufl. Leipzig 1880.

<sup>3)</sup> B. A. Watson, Transact. of Am. Surg. Soc. 1887, nach Physiol. Zentralbl. **2**, 324 (1889).

<sup>4)</sup> E. Tytgat, Bull. de la soc. de med. de Gand (Gent) **83**, 106.

<sup>5)</sup> A. Nagel, Inaug.-Diss. Würzburg 1907.



Narkosen mit verkleinertem Kreislauf. Durch Abschnüren der Gliedmaßen wird erreicht, daß ein Teil des Blutes sich nicht mit dem Narkoticum beladen kann. Wird bei Schädigung des Herzens und der Atmung die Abschnürung gelöst, so wird die Konzentration des Chloroforms durch das giftfreie Extremitätenblut vermindert und die Gefahr behoben.

Physikalisch-chemisch suchte man den Übertritt des Chloroforms in die lebenswichtigen Organe, Großhirn, Atemzentrum und Herz zu hindern oder den Austritt des Narkoticums aus diesen Organen zu begünstigen, indem man von der Meyer-Overtonschen Theorie ausgehend fein emulgiertes Öl oder Lecithinaufschwemmungen intravenös injizierte. Man hoffte auf diese Weise den Teilungskoeffizienten zwischen Blut und Organen zugunsten des Blutes ändern zu können. Die experimentellen Ergebnisse widersprechen einander. Lattes<sup>1)</sup> und Kramer<sup>2)</sup> sehen eher eine Verstärkung der Narkose und eine Verlängerung der Dauer, während Nerking<sup>3)</sup> eine Abschwächung wahrzunehmen angab. Bei einer etwaigen Wirkung des Lecithins ist auch zu berücksichtigen, daß nach Lawrow und Woronzow<sup>4)</sup> das Lecithin eine stimulierende Wirkung auf das Herz und den Blutkreislauf ausübt. Am isolierten Warmblüterherzen fanden diese Forscher und Katznelson<sup>5)</sup> einen günstigen Einfluß von Lecithin auf die Chloroformwirkung.

Antagonistische Maßnahmen anderer Art sind vielfach z. T. mit Erfolg versucht worden. Gottlieb<sup>6)</sup> konnte experimentell die Wiederbelebung durch Adrenalin bei der Chloroformvergiftung beweisen. Winter<sup>7)</sup> bestätigte diese Ergebnisse. Der Versuch ist leicht anzustellen. Ein Kaninchen wird durch Chloroform so weit vergiftet, daß der Blutdruck fast auf 0 absinkt, und dann wird ihm intravenös Adrenalin einverleibt. Es gelingt so, den Blutdruck oft über das ursprüngliche Maß zu heben. Gunn<sup>8)</sup> und Martin<sup>8)</sup> hatten am isolierten Kaninchen- und Katzenherzen festgestellt, daß selbst schwere Schädigungen durch Adrenalin behoben werden können, daß allerdings die vollkommene Lähmung nicht antagonistisch beeinflußt wird. Dagegen fand Levy<sup>9)</sup> an der Katze, daß Adrenalin bei leichter Chloroformnarkose einen äußerst ungünstigen Einfluß auf das Herz ausübt, sodaß selbst die geringen Dosen von 0,2—0,5 ccm einer 1prom. Lösung unter Flimmern des Herzens zum Tode führen, während tief narkotisierte Tiere die gewöhnliche Blutdrucksteigerung zeigen.

Langlois und Maurange<sup>10)</sup> geben an, den schädlichen Einfluß des Chloroforms auf das Herz durch Spartein verhindern oder aufheben zu können. Ähnliches versuchte Dogiel<sup>11)</sup> mit Hilfe von Cocain und Strychnin. Borutta u<sup>12)</sup> schlug vor, campherhaltige, kalkfreie Kochsalzlösung intrakardial zu injizieren, um auf diese Weise Koordinationsstörungen des Herzens (Kammerflimmern) in der Narkose zu beseitigen. Die subcutane Injektion von Campher, Coffein

<sup>1)</sup> L. Lattes, Münch. med. Wochenschr. **57**, 2084 (1910).

<sup>2)</sup> B. Kramer, Journ. of experim. med. **17**, 206 (1913).

<sup>3)</sup> J. Nerking, Münch. med. Wochenschr. **56**, 1475 (1909).

<sup>4)</sup> D. M. Lawrow u. W. M. Woronzow, Arch. internat. de Pharmac. et de Thérap. **22**, 389 (1912).

<sup>5)</sup> M. Katznelson, Annalen der Kais. Univ. Dorpat 1910 nach Lawrow, Nr. 4.

<sup>6)</sup> R. Gottlieb, Arch. f. experim. Pathol. u. Pharmacol. **38**, 99 (1896).

<sup>7)</sup> Winter, zit. nach Gottlieb, R.

<sup>8)</sup> J. A. Gunn u. P. A. Martin, Journ. of pharm. a. exper. Med. **7**, 31 (1916).

<sup>9)</sup> A. G. Levy, Brit. med. Journ. 1912, zit. nach Wagner v. Jauregg u. Gustav

Bayer, Lehrb. d. Organotherapie. Leipzig 1914.

<sup>10)</sup> P. Langlois u. G. Maurange, Compt. rend. de la soc. de biol., S. 551 (1894).

<sup>11)</sup> J. Dogiel, Arch. f. d. ges. Physiol. **127**, 357 (1909).

<sup>12)</sup> H. Boruttau, Deutsche med. Wochenschr. 1918, S. 849.

und Digitalissubstanzen ist vielfach angewandt worden. Kabatschnik<sup>1)</sup> hat am Kaninchen diese Verhältnisse genauer untersucht. Die durch Chloroform hervorgerufene Blutdrucksenkung ließ sich durch intravenös verabreichten Campher, in 25% Alkohol gelöst, nicht wieder beheben. Auch die Reservekraft des Herzens wird unter Campherwirkung nicht ausgiebiger verwendet. Dagegen war es möglich, mit Coffein den gesunkenen Blutdruck mehr oder weniger zu heben. Die Wirkung der Digitalis erscheint der des Coffeins ähnlich. Die Kombination von Coffein und Digitalis wirkt anscheinend noch etwas günstiger, denn es gelang in einem Versuche „mit Hilfe dieser Medikation bei voller Narkose während fast  $\frac{1}{2}$  Stunde den Blutdruck auf voller Höhe zu erhalten, nachdem er vor der Injektion auf 56 mm (von 100 mm Hg) abgefallen war“.

Auf Grund der Versuche an Fröschen und Hunden hat Tarchanoff<sup>2)</sup> und Bayer (l. c.) den Gedanken ausgesprochen, das Spermin zur Abschwächung der Chloroformnarkosengefahr zu verwenden. Auch das Extrakt aus dem Infundibularteil der Hypophyse besitzt anscheinend eine gewisse antagonistische Wirkung, wenigstens konnte Burn<sup>3)</sup> die Narkosehyperglykämie beim Kaninchen durch Injektion des Extraktes unterdrücken.

**Synergismus.** Die Wirkung des Chloroforms in Verbindung mit anderen Narkotica ist wohl zuerst von Claude Bernard<sup>4)</sup> und Nußbaum<sup>5)</sup> geprüft worden. Sie konnten nachweisen, daß sowohl beim Tier wie beim Menschen eine der Narkose verhergehende Morphininjektion die Anästhesie schneller eintreten läßt, das Excitationsstadium wesentlich abkürzt und die Narkose vertieft. Nach den Untersuchungen von Kochmann<sup>6)</sup> und seinen Mitarbeitern läßt sich durch eine vorherige Injektion von 20 mg Morphinum hydrochloricum pro kg Kaninchen die Konzentration, die eine tiefe Narkose hervorruft, zwar nicht verändern, aber die leichte Narkose (Operationsreife) wird statt durch 1,35 Vol.-% = 6,8 mg schon durch 0,91 Vol.-% = 4,5 mg hergestellt. Der Abstand zwischen Operationsreife und Dosis letalis wird dadurch im Verhältnis von 100:163 vergrößert.

Nach Straub<sup>7)</sup> führt die Kombination von Morphin und Chloroform zu einer starken Überladung des Blutes mit Kohlensäure und zu einem Mangel an Sauerstoff, der gefährliche Grade annehmen kann, da der betäubende Einfluß des Morphins auf das Atemzentrum durch die Kombination mit dem Chloroform noch verstärkt wird. Mac Nidder<sup>8)</sup> berichtet über eine Glykosurie und Acetonurie, sowie Herabsetzung der Urinmenge in der Morphin-Chloroformnarkose des Hundes. Trotz dieser Einwände wird die Kombination überall am Menschen mit Erfolg angewandt.

Die Verbindung des Chloroforms mit dem Scopolamin bedingt nach Ludewig<sup>9)</sup> keine Abnahme der Konzentrationen, die die Operationsreife bei Kaninchen hervorrufen, selbst wenn sehr hohe Gaben des bromwasserstoffsäuren Scopol-

<sup>1)</sup> G. Kabatschnik, Therap. Monatshefte **21**, 621 (1907).

<sup>2)</sup> Tarchanoff, zit. nach A. Foges, Keimdrüsen in Lehrb. der Organotherap. Leipzig 1914.

<sup>3)</sup> J. H. Burn, Journal of Physiol. **49**, 12 (1915).

<sup>4)</sup> Cl. Bernard, Les Anesthésiques. Paris 1875.

<sup>5)</sup> Nußbaum (1870), zit. nach O. Stange, Arch. internat. d. pharm. et de thérap. **23**, 77 (1913).

<sup>6)</sup> M. Kochmann, W. Ritschel, O. Stange, E. Damköhler, H. Ludewig u. O. Barten, Arch. internat. de pharm. et de thérap. **22—23** (1912/13).

<sup>7)</sup> W. Straub, Münch. med. Wochenschr. 1913, 1822.

<sup>8)</sup> W. B. Mac Nidder, Proc. of the soc. of exp. biol. **10**, 95 (1913).

<sup>9)</sup> H. Ludewig, Arch. internat. d. pharm. et de thérap. **23**, 479 (1913).

amins verabreicht werden. Dagegen erniedrigen sich die Konzentrationen, die tiefe Narkose mit Aufhebung des Corneal- und Kniereflexes hervorrufen von 1,65 auf 1,2—1,4 Vol.-%. Foderà und Bugati<sup>1)</sup> beobachteten nach vorheriger Einspritzung von Duboisin, daß mit Scopolamin identisch sein dürfte, einen sehr schnellen Eintritt der Chloroformnarkose, allerdings auch eine Begünstigung der tödlichen Atemlähmung. Eine Dosierung des Chloroforms ist nicht vorgenommen worden, ebenso wenig wie in den Versuchen von Iliesco<sup>2)</sup>, der eine Beschleunigung des Narkoseeintrittes bei gleichzeitiger Verabreichung von Scopolamin fand.

Am deutlichsten zeigt sich die Beeinflussung der Chloroformnarkose durch die Verabreichung von Morphin + Scopolamin. Nach Ludewig wird auf diese Weise die Operationsreife des Kaninchens schon durch 0,7 Vol.-% (statt 1,35%) hervorgerufen und die Narkose sehr vertieft. Die Narkotisierungsbreite wird von 0,65 auf 1,1 Vol.-% erhöht, doch ereignen sich hier unter Umständen Todesfälle, die einige Stunden nach dem Erwachen aus der Narkose eintreten können.

Die Kombination des Chloroforms mit Schlafmitteln ist in der Praxis vielfach versucht und experimentell am Tier geprüft worden. Krawkow<sup>3)</sup>, sowie Foderà und Bugati<sup>1)</sup> untersuchten die Kombination mit Hedonal, Barten<sup>4)</sup> die mit Paraldehyd, Veronal und Chloralhydrat; letzterer unter Verwendung dosierter Chloroformluftgemische. Am günstigsten im Sinne einer Narkose wirkt das Paraldehyd, während Veronal und Chloralhydrat zwar die Narkose sehr vertiefen, aber auch den Eintritt des Todes durch Atem- und Herzstillstand beschleunigen.

Bei der Kombination von Chloroform und Äther ging man von folgender Überlegung aus: Wenn vom Chloroform eine Konzentration a Vol.-% Narkose bedingt und vom Äther b Vol.-% das gleiche Ziel erreicht, so müssen bei der Mischung beider Substanzen  $\frac{a}{2}$  Vol.-% Chloroform +  $\frac{b}{2}$  Vol.-% Äther in der Einatmungsluft des Tieres vorhanden sein, um Narkose herbeizuführen. Unter solchen Umständen würden sich also die narkotischen Wirkungen addieren, die schädlichen Nebenwirkungen aber halbieren. Das Verhältnis der Mischung beider Narkotica wurde verschieden gewählt. Honigmann<sup>6)</sup> und Kionka<sup>5)</sup> kamen bei ihren Versuchen am Kaninchen zu dem Ergebnis, daß sich die beiden Narkotica unter Umständen über das arithmetische Mittel hinaus verstärken könnten, also einen potenzierten Synergismus aufweisen. Damköhler<sup>7)</sup> zeigt durch Versuche am Kaninchen, daß die Verhältnisse außerordentlich verwickelt sind. Nach ihm wird die leichte Narkose (Operationsreife) durch Konzentrationen erzwungen, die durchaus dem arithmetischen Mittel der narkotisierenden Konzentrationen beider Narkotica entsprechen. Die tiefe Narkose dagegen mit Aufhebung sämtlicher Reflexe wird schon durch geringere Konzentrationen herbeigeführt, wenigstens wenn man Chloroform und Äther im Verhältnis von 1:6—7 in flüssigem Zustande mischt. Andere Mischungsverhältnisse, wie 1:2 und 1:8 können sogar eine Abschwächung der Wirkung, einen negativen Synergismus herbeiführen. Madelungs<sup>8)</sup> Versuche

<sup>1)</sup> A. Foderà u. Bugati, Arch. di farm. et ther. **10**, 363 (1902).

<sup>2)</sup> G. Iliesco, Compt. rend. de la soc. de biol. **67**, 141 (1909).

<sup>3)</sup> N. P. Krawkow, Arch. f. experim. Pathol. u. Pharmacol. Suppl. 1908. 317.

<sup>4)</sup> O. Barten, Arch. internat. de pharm. et de thérap. **23**, 505 (1915).

<sup>5)</sup> H. Kionka, Jahrb. f. ärztl. Fortbildung **1**, Heft 8 (1910).

<sup>6)</sup> Fr. Honigmann, Arch. f. klin. Chir. **58**, 717 (1899).

<sup>7)</sup> E. Damköhler, Arch. internat. de pharm. et de thérap. **23**, 229 (1913).

<sup>8)</sup> W. Madelung, Arch. f. experim. Pathol. u. Pharmacol. **62**, 409 (1910).



am Kaninchen konnten nur eine Addition der Wirkung feststellen. Allerdings berechnet Damköhler aus den Mittelzahlen ebenfalls eine geringe Potenzierung.

Storm van Leeuwen<sup>1)</sup> glaubt in seinen Versuchen am Hund und der Katze niemals eine Potenzierung, sondern eher eine Abschwächung annehmen zu müssen, da die gleiche Wirkung bei höherem Gehalt des Gehirns an Chloroform und Äther eintrat, als wenn jedes der Narkotica allein verabreicht wurde. Wer die Schwierigkeit der chemischen Analyse des Chloroforms und besonders des Äthers (nach Nicloux) kennt, und den langsamen Ausgleich zwischen der Konzentration der Einatemungsluft, des Blutes und der Gewebe berücksichtigt, wird den geringfügigen Unterschieden weder nach der einen noch nach der anderen Seite eine größere Bedeutung beilegen.

Versuche an Kaulquappen ergeben nach Overton<sup>2)</sup> nur eine additive Wirkung, ein Ergebnis, das Kissa<sup>3)</sup> und eigene unveröffentlichte Versuche an Kaulquappen durchaus bestätigen. Auch die Versuchsergebnisse von Nerlich<sup>4)</sup> am Flimmerepithel der Rachenschleimhaut des Frosches ließen nur eine Addition der Wirkung erkennen.

Aus den angegebenen Versuchen läßt sich jedenfalls ein bündiger Schluß, ob Chloroform und Äther sich gegenseitig potenzieren, nicht ziehen. Theoretisch wäre die Potenzierung zunächst schwer zu erklären. Zwar hatte Fühner<sup>5)</sup> gezeigt, daß gesättigte wässrige Chloroform- und Ätherlösungen miteinander gemischt sich trüben, daß also die beiden Narkotica sich gegenseitig aus ihren wässrigen Lösungen verdrängen. Vom Standpunkt der Meyer-Overton'schen Narkosetheorie würde dies aber eine Änderung des Teilungskoeffizienten zugunsten der Löslichkeit in Lipoiden bedeuten und dadurch eine Zunahme der narkotischen Wirkungen bedingen. Fühner hat aber weiter gezeigt, daß bei den für die Narkose in Betracht kommenden Konzentrationen keine wesentliche Verschiebung des Teilungskoeffizienten zustande kommt. Auch Madelung<sup>6)</sup>, der untersuchte, ob durch Zusatz von Äther ein Einfluß auf die Verteilung des Chloroforms zwischen den roten Blutkörperchen mit ihrem hohen Lecithingehalt und dem Serum vorhanden sei, kam zu einem negativen Ergebnis.

Der Zusatz von Alkohol zu einer Chloroform-Äthermischung, ebenso wie der von Petroläther, hat nach den Untersuchungen Kochmanns<sup>7)</sup> höchstens die Wirkung, daß die Verdunstung der flüssigen Narkotica auf der Maske verlangsamt wird und dadurch eine Überdosierung weniger leicht eintritt. Eine antagonistische Wirkung, wie Scharlieb und Schäfer<sup>8)</sup> behaupteten, besitzt der Alkohol hier nicht.

## Anhang.

Außer dem Chloroform sind eine Reihe anderer Chlorsubstitutionsprodukte des Methans als Ersatzmittel des Chloroforms untersucht worden. Diesen schließen sich eine Anzahl Chlorderivate des Äthans, Äthylens und Propan an.

<sup>1)</sup> W. Storm van Leeuwen, Arch. f. d. ges. Physiol. **166**, 65 (1916).

<sup>2)</sup> E. Overton, Studien über die Narkose. Jena 1901.

<sup>3)</sup> H. Kissa, Zeitschr. f. allg. Physiol. **16**, 320 (1914).

<sup>4)</sup> H. Nerlich, Inaug.-Diss. Halle 1920.

<sup>5)</sup> H. Fühner, Deutsche med. Wochenschr. 1916, 103.

<sup>6)</sup> W. Madelung, l. c. S. 213.

<sup>7)</sup> M. Kochmann, Inaug.-Diss. Jena 1902.

<sup>8)</sup> E. A. Schäfer u. H. J. Scharlieb, Journ. of. Physiol. **29**, 17 (1904).

## A. Methanabkömmlinge:

1. Das Methan selbst ist experimentell von Regnaud und Villejean<sup>1)</sup> auf narkotische Wirkung geprüft worden. Selbst bei mehrstündiger Inhalation von 5 Vol. Methan und 1 Vol. Sauerstoff ist eine Narkose nicht zu erzielen. Auch bei erhöhtem Luftdruck nach dem Vorgang von P. Bert bei der Stickstoffoxydulnarkose wirkt es nicht anästhetisch, obwohl der Dampfdruck des Methans dem der atmosphärischen Luft gleichkommt. Auch Herters<sup>2)</sup> Versuche an Tieren, die ein Gemenge von 79 Vol.-% Methan und 21 Vol.-% Sauerstoff einatmeten, ließen weder eine betäubende Wirkung noch eine Störung erkennen [vgl. Kionka<sup>3)</sup>].

2. Monochlormethan, Methylchlorid, ein gasförmiger Körper von angenehmem Geruch, der sich bei  $-24^{\circ}$  zu einer farblosen Flüssigkeit verdichten läßt. Er wurde von L. Hermann<sup>4)</sup> und Richardson<sup>5)</sup> untersucht und anästhetisch wirksam gefunden. Nach Eulenberg<sup>6)</sup> zeigen sich bei Tauben in wenigen Minuten erweiterte Pupillen, Schwanken, Umfallen und bedeutende Dyspnoë, die sich durch Zufuhr frischer Luft wieder beseitigen läßt. Nach Regnaud und Villejean ruft das Methylchlorid zwar Anästhesie hervor, aber erst in viel größeren Mengen als Chloroform (Versuche am Hund). Bei örtlicher Wirkung zum Zweck örtlicher Kältebetäubung können Blasen und Schorf entstehen [Lewin<sup>7)</sup>].

Bei Arbeitern, die Chlormethylämpfe einatmeten, bildeten sich Vergiftungserscheinungen aus. Diese sind charakterisiert durch eigenartige Sehstörungen und einen sehr langdauernden rauschähnlichen Zustand, der sich in Erregung und nachfolgender Schlafsucht äußert [Gerbis<sup>8)</sup>].

3. Dichlormethan, Methylenchlorid  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , eigenartig riechende Flüssigkeit, vom spez. Gewicht 1,378 bei  $0^{\circ}$ , die bei  $41,5^{\circ}$  siedet. Unter dem Namen Methylenchlorid wurden früher eine Anzahl Präparate verstanden, die nur Mischungen von Chloroform mit Methylalkohol und unter Umständen mit Methylenchlorid waren [vgl. Regnaud und Villejean<sup>9)</sup>]. Untersuchungen mit reinem Dichlormethan wurden zuerst von Panhoff<sup>10)</sup> und dann von Eichholz und Geuter<sup>11)</sup> angestellt. Nach den Versuchen von Panhoff wirkt das Dichlormethan ähnlich wie das Chloroform. Es trat zunächst ein kurzes Exzitationsstadium ein und dann vollkommene Narkose. Die Atmung war von Anfang an beschleunigt und vertieft, die Pupillen verengerten sich zunächst. Wurde die Narkose lange Zeit fortgesetzt, so begann die Atmung plötzlich jagend und immer oberflächlicher zu werden, und die Pupillen erweiterten sich. Das Herz schlug noch, wenn auch schwach, während die Atmung still stand. Mit der Änderung des Atemtypus waren Streckkrämpfe und Laufbewegungen der Gliedmaßen verbunden. Auch Tränen- und Speichelfluß stellten sich ein. Am Kreislauf trat beim Kaninchen und Hund zunächst eine

<sup>1)</sup> J. Regnaud u. Villejean, Compt. rend de l'Acad. d. Sc. **100**, 1024 (1885).

<sup>2)</sup> Herter, Internat. Kongr. Kopenhagen 1886. Physiol. S. 77.

<sup>3)</sup> H. Kionka, Arch. internat. de pharm. et de therap. **7**, 475 (1900).

<sup>4)</sup> L. Hermann, Arch. f. (Anat. u.) Physiol. 1864, 535.

<sup>5)</sup> Richardson, Med. Times and Gaz. 1867, Okt., zit. nach A. J. Kunkel, Handb. d. Toxikologie. Jena 1901.

<sup>6)</sup> H. Eulenberg, Handb. der Gewerbehyg. Berlin 1876.

<sup>7)</sup> L. Lewin, Lehrb. d. Toxikologie, 2. Aufl. Wien-Leipzig 1897.

<sup>8)</sup> H. Gerbis, Münch. med. Wochenschr. 1914, 879.

<sup>9)</sup> J. Regnaud u. Villejean, Compt. rend de l'Acad. d. Sc. **98**, 1315 (1884).

<sup>10)</sup> W. Panhoff, Arch. f. (Anat. u.) Physiol. 1881, 419.

<sup>11)</sup> Eichholz u. Geuter, Deutsche med. Ztg. 1887, 749, zit. nach A. J. Kunkel, Handb. d. Toxikologie. Jena 1901.

mäßige Steigerung des Blutdrucks und Pulsbeschleunigung ein, die auf eine Verminderung des Vagustonus in der Peripherie zurückzuführen sind. Im weiteren Verlauf sinkt dann der Blutdruck, bevor die Pupillen sich erweitern, steigt aber wieder an, wenn Atembewegungen zum Schluß nicht mehr erkannt werden können. Die anfängliche Blutdrucksteigerung wird auf die beschleunigte Herztätigkeit und eine Kontraktion der peripheren Gefäße zurückgeführt. Diese Vasokonstriktion ist zentralen Ursprungs, da bei Kaninchen nach einseitiger Sympathicotomie die Ohrgefäße der operierten Seite sich nicht mehr verengern. Das schließliche Absinken des Blutdrucks bis auf Null ist durch das allmähliche Erlöschen der Erregbarkeit des vasomotorischen Zentrums bedingt. Die anfängliche Verengung der Pupillen ist auf eine Zunahme, die nachfolgende Erweiterung durch ein Nachlassen im zentralen Oculomotoriustonus herbeigeführt. Im Blut des lebenden Tieres war spektroskopisch keine Veränderung zu erkennen. Nach Durchleiten des Dichlormethans durch Blut *in vitro* trat ein dem Methämoglobin ähnliches Absorptionsspektrum auf. Bei subkutaner Injektion von Dichlormethan in Ölgelöst beobachteten Heymans und Debuck<sup>1)</sup>, daß die Kaninchen nach 6,75 g in etwa  $2\frac{1}{2}$  Tagen zugrunde gehen. Die Stoffwechselversuche haben etwa dasselbe Ergebnis wie nach Injektion von Chloroform, nämlich Körpergewichtsverlust, Mehrausscheidung von Stickstoff, Chloriden und Phosphaten.

5. Tetrachlormethan, eine ähnlich wie Chloroform riechende Flüssigkeit, vom spez. Gewicht 1,63 und dem Siedepunkt von 76,5. Nach Sansom<sup>2)</sup> soll die Substanz die Herztätigkeit bei Fröschen steigern und eine Vasokonstriktion der Gefäße hervorbringen. Bei Warmblütern wird die Atmung anfangs nicht beeinflusst, dann aber setzt sie zeitweise aus und nimmt krampfhaften Charakter an. Die Temperatur sinkt, der Puls wird unregelmäßig, und schließlich bleibt das Herz diastolisch stehen. Nunnely<sup>3)</sup> kommt bei seinen Versuchen am Kaninchen und an der Katze zu ähnlichen Ergebnissen. Nach Laffont<sup>4)</sup> ist der Eintritt der Anästhesie angeblich mit klonischen und tonischen Krämpfen verbunden. Der Blutdruck ist, auch wenn noch keine vollkommene Anästhesie eingetreten ist, tief unter den ursprünglichen Stand gesunken und der Vagus gelähmt. Nach Heusler<sup>5)</sup> schädigt Tetrachlormethan besonders stark die Atmung.

Die subkutane Injektion der in Öl gelösten Substanz ruft nach Heymans und Debuck<sup>6)</sup> im wesentlichen dieselben Erscheinungen hervor wie das Chloroform und das Dichlormethan. Es ist aber weniger toxisch als Chloroform, da 51,2 g Kaninchen erst in etwa  $3\frac{1}{2}$  Tagen töten. Die Toxizität von Dichlormethan, Chloroform und Tetrachlormethan verhält sich 6,4 g : 3,3 g : 44,8 g oder wie 50 : 100 : 7, wenn die Toxizität des Chloroforms mit 100 in Rechnung gesetzt wird. Bei einem Vergleich der Wirksamkeit des Methan, des Monochlormethan, des Chloroform und Tetrachlormethan bezüglich der anästhetischen Wirkung bei Darreichung der Substanzen per inhalationem ist das Verhältnis nach Kionka<sup>7)</sup> 0 : 25 : 100 : 50.

Die Wirkung auf das isolierte Froschherz verschiedener gechlorter Methane

<sup>1)</sup> J. F. Heymans u. D. Debuck, Arch. internat. d. Pharm. et d. Thérap. **1**, 1 (1895).

<sup>2)</sup> A. E. Sansom, Brit. med. Journ. 1867, 206.

<sup>3)</sup> Th. Nunnely, Brit. med. Journ. 1867, 685.

<sup>4)</sup> G. Laffont, Thèse de Paris 1877, zit. nach C. H. Morel, Compt. rend. de l'Acad. d. Sc. **84**, 1460 (1877).

<sup>5)</sup> M. Heusler, Inaug.-Diss. Bonn 1891.

<sup>6)</sup> J. F. Heymans u. D. Debuck, Arch. internat. d. Pharm. et d. Thérap. **1**, 1 (1895).

<sup>7)</sup> H. Kionka, l. c. S. 215.



wurde von Zoepffel<sup>1)</sup> untersucht. Die Angaben darüber finden sich unter Chloroform, Tabelle S. 181. Lehmann<sup>2)</sup> untersuchte mit seinen Schülern eine große Reihe gechlorter Methan- und Äthanverbindungen. Im Durchschnitt verhielt sich die Giftigkeit für Katzen wie folgt:  $\text{CCl}_4 = 1$ ,  $\text{CCl}_2 : \text{CCl}_2 = 1,6$ ,  $\text{CCl}_2 : \text{CHCl} = 1,7$ ,  $\text{CHCl} : \text{CHCl} = 1,7$ ,  $\text{CHCl}_3 = 2,2$ ,  $\text{C}_2\text{HCl}_5 = 6,2$ ,  $\text{C}_2\text{H}_2\text{Cl}_4 = 9,1$ . Die Methanderivate sind harmloser als die Äthanderivate, die Äthylenverbindungen stehen in der Mitte.

#### B. Äthanderivate:

1. Äthan selbst scheint keine in Betracht kommende anästhetische Wirkung auszuüben.

2. Chloräthyl, Monochloräthan wird besonders besprochen (S. 248).

3. Dichloräthan, Äthylenchlorid,  $\text{CH}_2\text{Cl} \cdot \text{CH}_2\text{Cl}$ , auch Oleum batavorum, Liquor hollandicus, Elaychlorid, Siedep.  $84-85^\circ$ , wirkt in ähnlicher Weise wie Chloroform. Eine eigentümliche und sehr interessante Beobachtung machten Dubois und Roux<sup>3)</sup>. Nach einer Narkose tritt eine eigenartige Nebenwirkung an den Augen auf, indem 10—12 Stunden nachher eine starke Trübung der Hornhaut sich einstellt, die unter Umständen erst nach Monaten verschwindet. Die getrübe Hornhaut erscheint verdickt und ist infolge Zunahme des intraocularen Druckes vorgewölbt. Augen, an welchen vor der Narkose eine Keratotomie gemacht wurde, trübten sich nicht. Erdmann<sup>4)</sup> zeigte am Hunde, daß nach Inhalation und subkutaner Injektion des Dichloräthan eine parenchymatöse, auf Ödem beruhende Keratitis entsteht, da das Narkoticum das Endothel schädigt. Sobald es sich regeneriert, bildet sich die Trübung zurück. Ferner entstehen auch leicht entzündliche Veränderungen von geringerer Dauer und bisweilen charakteristische Linsenveränderungen.

4. Äthylidenchlorid  $\text{CH}_3\text{CHCl}_2$ , Flüssigkeit von dem Siedep.  $58^\circ$ , spez. Gew. 1,18 bei  $20^\circ\text{C}$ . Liebreich<sup>5)</sup> und v. Langenbeck<sup>6)</sup> empfahlen es als Ersatz für Chloroform, doch wurde es wegen der Herzwirkung bald verlassen. Als Vorzüge schilderte Liebreich eine rasche Narkose und nach Unterbrechung der Zufuhr ein schnelles Erwachen.

5. Trichloräthan,  $\text{CH}_2\text{Cl} \cdot \text{CHCl}_2$ , eigentümlich riechende Flüssigkeit, Siedep.  $115^\circ\text{C}$ , spez. Gew. 1,472 bei  $22^\circ$ , soll nach Tauber<sup>7)</sup> in wenigen Minuten, ohne die Herztätigkeit und die Atmung wesentlich zu verändern, Narkose hervorrufen.

6. Äthenyltrichlorid, Methylchloroform,  $\text{CH}_3\text{CCl}_3$ , Siedep.  $74,5^\circ$ , soll nach Tauber bei Tieren und Menschen gute Narkose mit nachfolgender Mattigkeit und Erbrechen hervorrufen. Nach Dubois und Roux soll es aber in mancher Beziehung dem Chloroform überlegen sein, da es ohne Erregung und ohne Speichelfluß vollständige Anästhesie hervorruft. Die Körperwärme nimmt bei einer einstündigen Narkose von 4—5 kg schweren Hunden um  $3-4^\circ$  ab.

7. Tetrachloräthan  $\text{C}_2\text{H}_2\text{Cl}_4$ , farblose Flüssigkeit von süßlichem Geruch, spez. Gew. 1,6, Siedep.  $147^\circ$ , ist von Veley<sup>8)</sup> untersucht worden, der anästhetische Wirkung fand und auch eine reversible Lähmung des isolierten Frosch-

<sup>1)</sup> R. Zoepffel, Arch. f. experim. Pathol. u. Pharmakol. **49**, 89 (1903).

<sup>2)</sup> K. B. Lehmann, Arch. f. Hyg. **74**, 1 (1911).

<sup>3)</sup> R. Dubois u. L. Roux, Compt. rend. de l'Acad. d. Sc. **54**, 1869 (1887).

<sup>4)</sup> Erdmann, Klin. Monatsbl. f. Augenheilk. **14**, 370 (1912).

<sup>5)</sup> O. Liebreich, Berl. klin. Wochenschr. 1870, 31.

<sup>6)</sup> B. v. Langenbeck, Berl. klin. Wochenschr. 1870, 33.

<sup>7)</sup> Tauber, Zentralbl. f. d. med. Wiss. 1880, 775, zit. nach A. J. Kunkel, l. c. S. 215.

<sup>8)</sup> V. H. Veley, Proc. Royal Soc. London **82**, 217 (1910).

muskels feststellte. Heffter und Kraus<sup>1)</sup> haben nach Tetrachloräthan bei Arbeitern als Ausdruck einer chronischen oder wenigstens subakuten Vergiftung Übelkeit, Erbrechen, Gelbsucht und Leberschädigung beobachtet. Auch am Tier ließ sich neben einer Narkose eine schwere Veränderung der Leber: Verfettung und Vergrößerung, Erbrechen, Durchfall, Magen- und Darmblutungen, Auftreten von Gallenfarbstoff, Eiweiß und Blut im Urin feststellen.

#### C. Abkömmlinge des Äthylens:

1. Trichloräthylen,  $\text{CHCl}:\text{CCl}_2$ , wurde von Veley untersucht, der eine gute narkotische Wirkung und schnelle Erholung feststellte. Bei direkter Einwirkung auf den Muskel kommt es zu einer reversiblen Lähmung, der vollkommene Erholung folgt.

2. Dichloräthylen,  $\text{CHCl}:\text{CHCl}$ , Flüssigkeit vom spez. Gew. 1,29 und Siedep.  $55^\circ$ , sehr beständig gegen Licht, Feuchtigkeit und Alkalien, nicht brennbar. Die Substanz wurde von Villinger<sup>2)</sup> und Lehmann<sup>3)</sup> und eingehender von Wittgenstein<sup>4)</sup> untersucht. Als Versuchstiere dienten Mäuse, Meer-schweinchen, Kaninchen, Katzen, Hunde und Affen. Bei allen diesen Tieren kommt es zu einer tiefen Narkose, die bei Mäusen durch 0,896 Vol.-% [bei  $0^\circ$  Temperatur und 0,977 Vol.-% bei  $20^\circ$  und 760 mm Hg-Druck] hervorgerufen wird. Im Gegensatz zum Chloroform erzeugt das Dichloräthylen am Herzen, an den Gefäßen und parenchymatösen Organen keinerlei nachweisbare Veränderungen. Insbesondere bleibt der Blutdruck unverändert, ja es gelingt sogar, die durch Chloroform erzeugte Blutdrucksenkung durch Zufuhr von Dichloräthylen zu beseitigen. Im Urin wird eine Mehrausscheidung der Chloride beobachtet, die von Wittgenstein z. T. auf den Chloranteil, der im tierischen Körper teilweise zersetzten Substanz zurückgeführt wird. Ein bündiger Beweis wird dafür aber nicht erbracht (vgl. darüber die Auseinandersetzungen bei Chloroform.)

#### D. Abkömmlinge des Propans:

1. Trichlorhydrine,  $\text{CH}_2\text{Cl}\cdot\text{CHCl}\cdot\text{CH}_2\text{Cl}$ , eine in Wasser wenig lösliche Flüssigkeit, welche nach Romensky<sup>5)</sup> beim Frosch Lähmung, beim Kaninchen Schlaf mit bedeutender Temperaturabnahme und beim Menschen nach 2 g innerlich Schlafneigung, starkes Kopfweh mit Unsicherheit des Ganges und Kreuzschmerzen hervorruft. Nach Hans Meyer<sup>6)</sup> sind alle Chlorhydrine, also auch das Mono- und Dichlorhydrin ( $\text{CH}_2\text{Cl}\cdot\text{CHOH}\cdot\text{CH}_2\text{Cl}$ ) zwar Narkotica, lähmen aber frühzeitig das Atemzentrum und später das Herz, wenn die Narkose schon vorüber ist.

### Äther.

Synonym: Äther sulfuricus, Diäthyläther, Äthyläther, Schwefeläther,  $\text{C}_2\text{H}_5\text{OC}_2\text{H}_5$ . Mol.-Gew. 74,08. Klare farblose, leicht bewegliche, eigenartig riechende und schmeckende, leicht flüchtige und sehr leicht entzündbare Flüssigkeit.

Das spez. Gew. beträgt bei  $15^\circ$  0,72008, bei  $25^\circ$  0,70991. Der Siedepunkt liegt bei  $+34,97^\circ$ , der Schmelzpunkt bei  $-117,40^\circ$ . Bei  $-129^\circ$  erstarrt der

<sup>1)</sup> Heffter u. Kraus, Vierteljahrsschr. f. gerichtl. Med. u. öffentl. Sanitätswesen **48**, 109 (1914).

<sup>2)</sup> Villinger, Arch. f. Chir. **83**, (1907), zit. nach Wittgenstein.

<sup>3)</sup> K. B. Lehmann, Arch. f. Hyg. **74**, 1 (1911).

<sup>4)</sup> H. Wittgenstein, Arch. f. experim. Pathol. u. Pharmakol. **83**, 233 (1918).

<sup>5)</sup> A. Romensky, Arch. f. d. ges. Physiol. **5**, 565 (1872).

<sup>6)</sup> Hans Meyer, Arch. f. experim. Pathol. u. Pharmakol. **42**, 109 (1899).

Äther krystallinisch zu Krystallen im rhombischen System. Es lösen sich im Wasser bei 15° ein Teil Äther in 13 Teilen Wasser, und 35 Teile Äther können 1 Teil Wasser lösen.

Mit Alkohol, Chloroform, Benzol, festen und ätherischen Ölen ist er in jedem Verhältnis mischbar. Seine Löslichkeit in tierischen Flüssigkeiten ist größer als in Wasser. Sie beträgt nach Moore und Roaf<sup>1)</sup> bei 15° im Wasser 8%, im Blutserum aber 11%. Es handelt sich dabei vielleicht nicht um eine einfache Lösung, sondern um eine Bindung vermutlich mit den Eiweißstoffen, was aus der Bestimmung des Druckes und Gefrierpunktes zu entnehmen ist.

Der Ätherdampf ist schwerer als Luft und sinkt infolgedessen in einem geschlossenen Raume zu Boden. Er bildet mit Luft ein äußerst explosives Gasgemenge. Seine Verwendung und Handhabung bei offener Flamme (Gasglühlicht) ist infolgedessen aufs äußerste gefährlich. Äther verbrennt mit weißer leuchtender Flamme zu Wasser und Kohlensäure, beim Verdunsten des Äthers unter geeigneten Bedingungen wird starke Abkühlung erzeugt. Reiner Äther leitet die Elektrizität nicht; er ist ein ausgezeichnetes Lösungsmittel für viele organische wie unorganische Stoffe: Öle, Fette, Harze, Alkaloide, Säuren, Schwefel, Phosphor, Jod, Eisenchlorid usw. Das Deutsche Arzneibuch gibt folgende Vorschriften zur Prüfung auf Reinheit an:

Mit Äther getränktes bestes Filtrierpapier darf nach dem Verdunsten des Äthers nicht riechen. — Läßt man 5 ccm in einer Glasschale bei Zimmertemperatur verdunsten, so hinterbleibt ein feuchter Beschlag, der Lackmuspapier weder röten noch bleichen darf (freie Säuren, schwefelige Säure). — Läßt man 20 ccm Äther in einem mit Glasstopfen verschlossenen Glase vor Licht geschützt über frisch zerkleinerten, erbsengroßen Stückchen von Kaliumhydroxyd stehen, so darf sich innerhalb einer Stunde weder der Äther noch das Kaliumhydroxyd färben (Aldehyd, Vinylalkohol).

Narkoseäther (Äther pro narcosi) muß den an Äther gestellten Anforderungen genügen, jedoch darf bei der Prüfung mit Kaliumhydroxyd auch innerhalb 6 Stunden keine Färbung auftreten. — Werden etwa 10 ccm Narkoseäther mit 1 ccm frisch bereiteter Kaliumjodidlösung in einem völlig gefüllten, verschlossenen, weißen Glasstöpselglase unter Luftabschluß häufig geschüttelt, so darf innerhalb 3 Stunden keine Färbung auftreten (Wasserstoffsuperoxyd, Äthylperoxyd). — Werden 10 ccm Narkoseäther mit 1 ccm Nessler'schem Reagenz wiederholt geschüttelt, so darf keine Färbung oder Trübung, höchstens eine schwache weiße Opaleszenz auftreten (Aldehyd, Vinylalkohol). — Narkoseäther ist in braunen, fast ganz gefüllten und gut verschlossenen Flaschen von höchstens 150 ccm Inhalt aufzubewahren. — Äther und Narkoseäther sind kühl und vor Licht geschützt aufzuheben.

Die Darstellung des Äthers geschieht aus Alkohol und Schwefelsäure. Die größte Ausbeute wird erhalten, wenn 9 Teile Schwefelsäure und 5 Teile 90% Äthylalkohol miteinander gemischt werden und die Temperatur auf 130—140° gehalten wird<sup>2)</sup>. Williamson wies nach, daß die Ätherbildung auf zwei sich gleichzeitig vollziehenden Reaktionen beruht, nämlich auf der Entstehung von Äthylschwefelsäure und Wasser und auf der Einwirkung von Alkohol auf Äthylschwefelsäure bei höheren Temperaturen unter Wiederherstellung von Schwefelsäure und Bildung von Äthyläther. Nach

<sup>1)</sup> B. Moore u. E. H. Roaf, Proc. Royal Soc. London 77 B, 86 (1906).

<sup>2)</sup> Für das Folgende O. Anselmino u. E. Gilg, Kommentar z. Deutsch. Arzneibuch, 5. Ausg. 1910. Berlin 1911.



Stolle<sup>1)</sup> kann ein Äther, der den Vorschriften des Arzneibuches nicht genügt, mittels metallischen Natriums in einwandfreien Narkoseäther verwandelt werden.

Für die quantitative Bestimmung kommen folgende Methoden in Betracht:

1. In der Luft läßt sich der Äther durch Verbrennung und Wägung der entstandenen Kohlensäure bestimmen. Diese Methode wandten Spenzer<sup>2)</sup> und auch Madelung<sup>3)</sup> an. Auch gasvolumetrisch sind die Ätherdämpfe in der Luft bestimmt worden, und zwar unter Verwendung der Hempelschen oder Bunte-Bürette [Horwitz<sup>4)</sup>, Dreser<sup>5)</sup>, Witte<sup>6)</sup>, Kochmann und Strecker<sup>7)</sup>]. Nach Angabe der letzteren dient am zweckmäßigsten als Absorptionsflüssigkeit für den Ätherdampf 96% Alkohol, dessen Dämpfe wiederum durch Wasser entfernt werden. Als Sperrflüssigkeit muß bei der Abmessung des Ätherdampfluftgemisches Quecksilber verwandt werden. In tierischen Flüssigkeiten hat Nieloux<sup>8)</sup> eine Methode ausgearbeitet auf Grund der Tatsache, daß der Äther durch Schwefelsäure oxydiert wird und die dabei entstehenden Produkte sich durch chromsaures Kali titrieren lassen. Der Endpunkt der Reaktion wird dadurch bestimmt, daß der blaugrüne Farbenton in einen blaugelblichen übergeht. Diesen Punkt zu bestimmen ist trotz Einhaltung der von Nieloux gegebenen Vorschriften außerordentlich schwierig, so daß wir bei der Nachprüfung der Methode keine guten Ergebnisse erzielt haben.

Tabelle  
über die Tension des Ätherdampfes bei verschiedenen Temperaturen.

Temperatur	Tension des Ätherdampfes in mm Hg	Volumen %
10	286	38,13
11	299	39,87
12	313	41,73
13	327	43,6
14	341	45,47
15	356	47,47
16	371	49,47
17	386	51,47
18	402	53,6
19	418	55,73
20	435	58,0
21	453	60,4
22	471	62,8
23	490	65,33
24	510	68,0
25	532	70,93
26	555	74,0
27	576	76,1
28	597	79,6
29	617	82,27
30	637	84,93

<sup>1)</sup> R. Stolle, Ber. d. D. pharm. Ges. **12**, 284 (1902).

<sup>2)</sup> J. G. Spenzer, Arch. f. experim. Pathol. u. Pharmakol. **33**, 407 (1894).

<sup>3)</sup> W. Madelung, Arch. f. experim. Pathol. u. Pharmakol. **62**, 409 (1910).

<sup>4)</sup> L. Horwitz, Inaug.-Diss. Würzburg 1900.

<sup>5)</sup> H. Dreser, Beiträge zur klin. Chir. **10**, 412 (1893); **12**, 353 (1894).

<sup>6)</sup> Fr. Witte, Diss. Göttingen 1898.

<sup>7)</sup> M. Kochmann u. W. Strecker, Bioch. Zeitschr. **43**, 412 (1912).

<sup>8)</sup> M. Nieloux, Les anestésiques généraux. Paris 1908.

2. Wirkungen auf Eiweißkörper, Lipide usw. und Enzyme. Ebenso wie für das Chloroform konnte Ranke<sup>1)</sup> auch für den Äther zeigen, daß klarfiltrierte Myosinlösungen unter dem Einfluß des Äthers sich trüben. Mit dieser Eigenschaft steht es auch in ursächlichem Zusammenhang, wenn die Muskulatur unter dem Einfluß des Äthers eine Starre aufweist. Ebenso wird eine klarfiltrierte Lösung von Nervensubstanz durch Ätherdämpfe getrübt.

Koch und Mac Lean<sup>2)</sup> stellten fest, daß die Phosphatide des Gehirns nach Zusatz von reinem Äther ihre physikalischen Eigenschaften nicht geändert haben. Sie fanden keine Zunahme der Kolloidteilchen, wenn sie zu einer Emulsion von Gehirn Äther zusetzten. Im Gegensatz dazu fand Berczeller<sup>3)</sup>, daß durch Zusatz von Äther zu einer Lecithinemulsion die Oberflächenspannung zunimmt, ohne daß eine sichtbare Fällung zustande kommt. Sie schließt daraus, daß offenbar eine Vergrößerung der Teilchen stattgefunden hat.

Daß enzymatische Vorgänge durch Äther in verhältnismäßig kleinen Konzentrationen erregt, in großen gelähmt werden, läßt sich an der Hefegärung zeigen. Veröffentlichungen darüber sind aber nicht zu finden. Nach den Untersuchungen von Soave<sup>4)</sup> sind aber selbst hohe Konzentrationen des Äthers kaum imstande, fermentative Vorgänge im lähmenden Sinne zu beeinflussen. Die Wirkung des Äthers auf die autolytischen Fermente der Leber wurden von Chiari<sup>5)</sup> untersucht. Ebenso wie durch Chloroform wird durch vorübergehende Einwirkungen des Äthers die Autolyse in den ersten Stunden beschleunigt und die Latenzzeit auf ein Geringes herabgedrückt. Die Ursache dieser Beschleunigung sieht Chiari in der fettlösenden Eigenschaft des Narkoticums, das den lipiden Kitt der Zellen lockert und dadurch den Fermenten freien Zutritt zum Protoplasma gestattet.

3. Wirkungen auf Bakterien, höhere Pflanzen, Amöben usw. Die Wirkung des Äthers auf Bakterien ist wegen des geringen praktischen Interesses kaum Gegenstand experimenteller Untersuchungen gewesen. Es unterliegt aber keinem Zweifel, daß auch der Äther, wenn seine Verdunstung gehindert wird, Bakterien abtöten kann. Koch<sup>6)</sup> fand eine Abtötung von Milzbrandbazillen nach 15tägiger Einwirkung von Äthyläther. Stadler<sup>7)</sup> stellte fest, daß Äther sowohl in Dampfform wie in Lösung das Wachstum von *Staphylococcus aureus*, *Bacterium coli commune*, *pyocyaneus* hemmt.

Tabelle.

Dampf		Staphyl. aur.	Coli commune	Pyocyan.	Lösung		Coli commune
G. C.	M. C.				G. C.	M. C.	
2,3	32	++	--	--	40	1,9	-----
1,9	40	+ + -	-- --	-- --	30	2,6	-----
1,5	55	++ +	+ + -	-- --	22	3,4	+ + + - -
1,2	60	++ +	++ +	-- --	15	5,0	++ + - -
0,9	90	++ +	++ +	+ - -	7,5	10,0	++ +
0,6	135	++ +	++ +	++ +			

G. C. = Gewichtskonzentration

M. C. = Molearkonzentration

g = in 1 Liter

1 Mol. = in x Liter

+ starkes Wachstum + mäßiges Wachstum | geringes Wachstum - kein Wachstum.

<sup>1)</sup> H. Ranke, Zentralbl. f. d. med. Wissensch. Nr. 14, 209 (1867).<sup>2)</sup> W. Koch u. F. C. Mac Lean, Journ. of. Pharm. and exp. Therap. 2, 239 (1910).<sup>3)</sup> L. Berczeller, Bioch. Zeitschr. 66, 225 (1914).<sup>4)</sup> M. Soave, Le stazioni sperimentali agrar. italian. 32, 553 (1888).<sup>5)</sup> R. Chiari, Arch. f. experim. Pathol. u. Pharmakol. 60, 256 (1909).<sup>6)</sup> R. Koch, Mitt. aus d. Kais. Gesundh.-Amt 1, 234 (1881).<sup>7)</sup> H. Stadler, Arch. f. Hyg. 73, 195 (1911).

Auch Camus<sup>1)</sup> findet eine bakterientötende Wirkung des Äthers und Ballner<sup>2)</sup> zeigte, daß das Leuchtvermögen von Leuchtbakterien durch Ätherdämpfe aufgehoben wird, aber wieder zurückkehrt, wenn der Äther entfernt wird.

Es handelt sich also auch hier um eine typische Narkose.

Pflanzen. Der Äther besitzt wie das Chloroform eine lähmende Wirkung auf Mimosen [Clemens<sup>3)</sup>, Marcet<sup>4)</sup>, Bert<sup>5)</sup>, Bernard<sup>6)</sup>]. Bert stellte gleichzeitig fest, daß die Empfindlichkeit der Mimosen auf taktile Reize eher gelähmt wird als die Bewegungsfähigkeit. Heckel<sup>7)</sup> konnte an *Drosera* zeigen, daß der Lähmung ein Stadium der größeren Erregbarkeit vorausgeht. Die Untersuchungen von Rothert<sup>8)</sup>, Elfving<sup>9)</sup>, Waller und Farmer<sup>10)</sup>, Kauffmann<sup>11)</sup> und Josing<sup>12)</sup>, die sich mit der Einwirkung des Äthers auf den pflanzlichen Organismus beschäftigten, führten für diese Substanz zu den gleichen Ergebnissen wie für das Chloroform, so daß eine Wiederholung nicht nötig erscheint. Sowohl die Protoplasmaströmung, wie die Keimung von Pflanzensamen werden durch Äther, gewöhnlich in Dampfform angewandt, aufgehoben. Verhältnismäßig geringe Konzentrationen können aber das Wachstum fördern, so daß Johannsen<sup>13)</sup> diese Tatsache für ein Verfahren verwandte, das ein frühes Treiben von Pflanzen zum Ziele hatte [vgl. darüber auch Nobbe und Richter<sup>14)</sup>, Schröder<sup>15)</sup>, Koch<sup>16)</sup>, Jesenko<sup>17)</sup>, Gerassimow<sup>18)</sup>]. Die erregende Wirkung auf den Keimungsprozeß von Kürbissamen ist von Mansfeld<sup>19)</sup> beobachtet worden. Auch die Atmung der Pflanzen, ebenso wie die assimilatorische Tätigkeit des Chlorophylls und seine Bildung werden durch Äther in kleinen Konzentrationen befördert und in großen gelähmt [vgl. Zaleski<sup>20)</sup>, Teodorescu und Coupin<sup>21)</sup>, Kauffmann, Bonnier und Mangin<sup>22)</sup> und Elfving]. Trockene pflanzliche Organismen sind gegenüber der Einwirkung des Äthers außerordentlich widerstandsfähig [Coupin<sup>23)</sup>, Becquerel<sup>24)</sup>, Kurzweilly<sup>25)</sup>]. Diese erhöhte Widerstandsfähigkeit hängt wahrscheinlich davon ab, daß die Hülle vom Äther nicht durchdrungen werden kann.

<sup>1)</sup> L. Camus, *Compt. rend. de la soc. de biol.* **76**, 164.

<sup>2)</sup> F. Ballner, *Zeitschr. f. Bakt.* **II**, **19**, 572 (1907).

<sup>3)</sup> F. W. Clemens, zit. nach H. Winterstein, *Die Narkose*. Berlin 1919.

<sup>4)</sup> Marcet, *Arch. de sc. phys. et nat.* **9**, 204. Genf 1848.

<sup>5)</sup> P. Bert, zit. nach Winterstein.

<sup>6)</sup> Cl. Bernard, *Leçons sur les phénomènes de la vie communs aux animaux et aux végétaux* **I**, 2. Aufl. Paris 1885.

<sup>7)</sup> E. Heckel, *Compt. rend. de l'Acad. d. sc.* **82**, 525 (1876).

<sup>8)</sup> W. Rothert, *Jahrb. f. wissensch. Botanik* **39**, 1 (1904).

<sup>9)</sup> F. Elfving, zit. nach Winterstein.

<sup>10)</sup> A. D. Waller u. I. B. Farmer, *Proc. Royal Soc. London* **63**, 213 (1898).

<sup>11)</sup> C. Kauffmann, *Diss.* Erlangen 1899.

<sup>12)</sup> E. Josing, *Jahrb. f. wiss. Botanik* **36**, 197 (1901).

<sup>13)</sup> W. Johannsen, *Das Ätherverfahren beim Frühtreiben*. Jena 1906.

<sup>14)</sup> F. Nobbe u. L. Richter, *Landw. Versuchsstation* **60**, 433 (1904).

<sup>15)</sup> H. Schroeder, *Flora* **102**, 186 (1911).

<sup>16)</sup> A. Koch, *Zentralbl. f. Bakt. u. Parasitk.* **31**, II, 175 (1911).

<sup>17)</sup> Fr. Jesenko, *Ber. d. Deutschen Bot. Ges.* **29**, 273 (1911).

<sup>18)</sup> J. J. Gerassimow, *Flora* **94**, I, 79 (1904).

<sup>19)</sup> G. Mansfeld u. B. Farkas, *Arch. f. d. ges. Physiol.* **143**, 175 (1912).

<sup>20)</sup> W. Zaleski, zit. nach H. Winterstein, l. c.

<sup>21)</sup> E. C. Teodorescu u. H. Coupin, *Compt. rend. de l'Acad. d. sc.* **127**, 884 (1898).

<sup>22)</sup> G. Bonnier u. L. Mangin, zit. nach Winterstein.

<sup>23)</sup> H. Coupin, *Compt. rend. de l'Acad. d. sc.* **129**, 561 (1899).

<sup>24)</sup> P. Becquerel, *Ann. d. sc. nat.* **9**, Ser. Bot. **5**, 193 (1907).

<sup>25)</sup> W. Kurzweilly, *Jahrb. d. wissensch. Bot.* **38**, 291 (1903).



Amöben. An Paramaecium konnte Nagai<sup>1)</sup> feststellen, daß die Schwimgeschwindigkeit zwischen zwei Elektroden unter Einwirkung des Äthers zunimmt und durch hohe Konzentrationen gelähmt wird. Ishikawa<sup>2)</sup> untersuchte die Einwirkung der Äthers auf Amöben, deren Lähmung nur bei Zufuhr von Sauerstoff wieder aufgehoben werden kann. Kisch<sup>3)</sup> beschäftigte sich mit der Einwirkung verschiedener Narkotica, darunter auch des Äthers auf Kolpidien unter Zutritt und Abschluß von Licht und in Kombination mit Eosin und anderen photodynamisch wirksamen Substanzen.

Die Geschwindigkeit der Oxydation in befruchteten Seeigeleiern und Embryonen von Fundulus, sowie bei Medusen wurde von Loeb und Wasteneys<sup>4)</sup> untersucht und nicht wesentlich vermindert gefunden. Die Einwirkung auf Seesterneier war Gegenstand der Untersuchung von Brown<sup>5)</sup>, der zeigte, daß eine Lähmung und schließlich ein Zerplatzen durch die Einwirkung des Äthers eintritt. Auch Overton<sup>6)</sup> hat an Protozoen die narkotische Wirkung des Äthers festgestellt.

Auch an den Flimmerepithelzellen von höheren und niederen Tieren wird durch Äther in geringeren Konzentrationen zunächst eine Erregung und durch starke Konzentrationen von vornherein eine Lähmung hervorgerufen [Engelmann<sup>7)</sup>, Nagai<sup>1)</sup>, Lillie<sup>8)</sup>, Nerlich<sup>9)</sup>]. Letzterer stellte fest, daß durch Konzentrationen von 0,5—2% =  $\frac{1}{15}$ — $\frac{1}{3,7}$  Normallösung in Ringerlösung eine Beschleunigung der Flimmerbewegung hervorgerufen wird. Am besten ist dies an schlecht flimmernden Präparaten zu sehen. War die Flimmerbewegung erloschen, so konnte sie durch Ringerlösung sehr selten, wohl aber durch diese genannten Ätherkonzentrationen (0,5%) wieder in Gang gebracht werden. Die kleinsten Konzentrationen, die bei langdauernder Einwirkung eine reversible Lähmung des Flimmerepithels hervorrufen, liegen bei 1% =  $\frac{1}{7,4}$  Normallösung. Durch 1,333% =  $\frac{1}{5,6}$  Normallösung wird bei längerer Einwirkung irreversible Lähmung hervorgerufen. Auch die Untersuchungen von Lillie an Arenicolalarven mögen hier Erwähnung finden. Der Forscher fand, daß durch Äther die Permeabilität der Larven vermindert oder aufgehoben wird.

#### 4. Wirkungen auf höhere Tiere.

A. Örtliche Wirkung. Äther auf die äußere Haut als Flüssigkeit aufgetragen bewirkt durch seine schnelle Verdunstung ein intensives Kältegefühl. Wird die Verdunstung dadurch befördert, daß der Äther in feinem Strahl auf die äußere Haut oder eine Schleimhaut aufgestäubt wird, so kann es geradezu zu einer Gefrierung kommen und dadurch zu einer Kälteanästhesie, die in der Chirurgie praktisch ausgenutzt wird. Verschwindet dann die Kälte Wirkung, so tritt allmählich eine geringe Hyperämie an die Stelle der vorher beobachteten Anämie ein. Bei der Einwirkung von konzentrierten Ätherdämpfen auf die Schleimhaut des Dickdarms kommt es zu einem Ödem der Submucosa, zu einer starken Hyperämie und geschwürigen Prozessen der Schleimhaut. Diese Reiz-

<sup>1)</sup> H. Nagai, Zeitschr. f. allg. Physiol. **6**, 195 (1907).

<sup>2)</sup> H. Ishikawa, Zeitschr. f. allg. Physiol. **13**, 339 (1912).

<sup>3)</sup> B. Kisch, Zeitschr. f. Biol. **60**, 399 (1913).

<sup>4)</sup> J. Loeb u. H. Wasteneys, Bioch. Zeitschr. **56**, 295 (1913).

<sup>5)</sup> A. J. Brown, Proc. Royal soc. London **81** B, 82 (1909).

<sup>6)</sup> E. Overton, Vierteljahrsschr. d. Naturforschenden Ges. Zürich **40**, 159 (1895).

<sup>7)</sup> W. Engelmann in L. Hermann, Handb. d. Physiol. I. Leipzig 1879.

<sup>8)</sup> R. S. Lillie, Amer. Journ. of Physiol. **24**, 14 (1909); **29**, 372 (1912).

<sup>9)</sup> H. Nerlich, Inaug.-Diss. Halle 1920.

wirkung hat Durchfälle und Blutungen zur Folge (Legueu, Morel und Verliac<sup>1)</sup>).

**B. Resorption, Ausscheidung, Verteilung und Veränderung des Äthers im Organismus.** Der Äthyläther kann sowohl von der äußeren Haut, von dem Unterhautzellgewebe, wie auch von der Schleimhaut des Magendarmkanals und dem Endothel der Lungen resorbiert werden. Daß die Haut des Frosches für Äther durchgängig ist, erhellt schon aus den erfolgreichen Narkoseversuchen von Claude Bernard<sup>2)</sup>, die von Dissard<sup>3)</sup> bestätigt wurden. Die Resorption von der äußeren Haut des Warmblüters ist im allgemeinen nicht groß genug, um mit Sicherheit eine zentrale Anästhesie hervorzurufen. Wenigstens gelang es Heymans<sup>4)</sup> nicht, narkotische Wirkungen zu erzielen, wenn er das Ohr eines Kaninchens in einen Glaszylinder brachte, der luftdicht geschlossen, Ätherdämpfe enthielt. Bei kleineren warmblütigen Tieren, wie Mäusen und Tauben, gelang es Schwenkenbecher<sup>5)</sup>, durch Resorption von der Haut aus bei allen Vorsichtsmaßnahmen Narkose zu erzielen. Nach den Anschauungen Filehnes<sup>6)</sup> würde die Resorption von der äußeren Haut des Warmblüters darauf zurückzuführen sein, daß sich der Äther in den Fetten der Haut löst, sie auf diese Weise durchdringt und bis an die Kapillaren des Unterhautzellgewebes herangeht.

Vom Unterhautzellgewebe findet die Resorption des Äthers leicht statt, wie aus den Untersuchungen von Achard und Lévi<sup>7)</sup> hervorgeht, die beim Menschen subkutane Einspritzungen von Äther in Wasser oder Öl gelöst oder unvermischt machten, und in der Ausatemluft Ätherdämpfe analytisch bestimmen konnten. Auf der Resorption vom Unterhautzellgewebe beruht auch seine therapeutische Anwendung als Analepticum bei subcutaner Darreichung. Versuche, auf diese Weise eine zentrale Narkose hervorzurufen, scheinen nicht angestellt worden zu sein.

Vom Magendarmkanal aus die Resorption in so großen Mengen herbeizuführen, daß eine Betäubung eintritt, ist mit Erfolg versucht worden. Zwar ist nicht die Eingabe per os ein gangbarer Weg, wohl aber die Applikation per rectum. So gelang es Pirogoff<sup>8)</sup> und in Nachprüfung von dessen Versuchen Legueu, Morel und Verliac<sup>9)</sup>, durch Einleiten von Ätherdämpfen in das Rectum bei Kaninchen, Katzen und Hunden eine allgemeine Narkose zu erzielen. Die Resorption ging sehr schnell vonstatten; denn die Betäubung trat schon in ganz kurzer Zeit, in 5—10 Minuten ein. Bei der Eingabe des Äthers als Flüssigkeit in den Magen von Warmblütern geht der Äther in Dampfform über und kann durch Dehnung des Magens und Empordrängen des Zwerchfells zu starker Atembehinderung, ja sogar Stillstand führen.

Wie beim Chloroform lassen sich auch Äther-Kochsalzlösungen intravenös einführen und dadurch zu einer augenblicklichen Resorption bringen. Daß dabei die Ätherlösungen nicht zu hoch konzentriert sein dürfen, wenn nicht Schädigungen der roten Blutkörperchen eintreten sollen, geht aus den

<sup>1)</sup> F. Legueu, L. Morel u. H. Verliac, *Compt. rend. de la soc. de biol.* **66**, 908 (1909).

<sup>2)</sup> Claude Bernard, l. c. S. 222.

<sup>3)</sup> J. Dissard, *Compt. rend. de la soc. de biol.* **45**, 572, 1889.

<sup>4)</sup> J. F. Heymans, *Ann. de la soc. d. méd. de Gand (Gent)* 1892.

<sup>5)</sup> Schwenkenbecher, *Arch. f. Anat. u. Physiol.* (1904) 121.

<sup>6)</sup> W. Filehne, *Arch. intern. de Pharm. et de Thérap.* **7**, 133 (1900).

<sup>7)</sup> Ch. Achard u. L. Lévi, *Arch. de méd. expér.* **14**, 327.

<sup>8)</sup> Pirogoff, zit. nach Legueu usw.

<sup>9)</sup> F. Legueu, L. Morel u. H. Verliac; l. c.

Untersuchungen Burkhardts<sup>1)</sup>, der die intravenöse Äthernarkose ausgearbeitet hat, und Hagemanns<sup>2)</sup> hervor.

Die praktisch wichtigste Art der Resorption ist die bei Eingabe des Äthers per inhalationem. Das Wesentliche darüber ist bereits in der allgemeinen Einleitung hervorgehoben. Die Größe der Resorption ist von dem Partiardruck des Äthers in der Einatmungsluft, der Tiefe der Atmung, der Geschwindigkeit des Blutumschlages und dem Bindungsvermögen der Organe abhängig. Diese Faktoren bedingen die Absättigung des tierischen Organismus mit bestimmten Ätherkonzentrationen. Versuche hierüber stammen von Schwinning<sup>3)</sup>. Sie zeigen, daß zunächst die Absättigung des Organismus bis zu einem gewissen Grade schnell vonstatten geht, um dann ein langsames Zeitmaß bis zur vollen Absättigung einzuschlagen. Fast vollkommene Absättigung war beim Hunde nach 40 Minuten erreicht.

Nach Übertritt des Äthers in das Blut tritt die Verteilung des Narkotikums in den verschiedenen Organen ein. Analytisch wurde die Frage nach der Verteilung von Frantz<sup>4)</sup>, Nicloux<sup>5)</sup> und Storm van Leeuwen<sup>6)</sup> in Angriff genommen. Frantz erhielt, vielleicht mit einer ungenauen Methode der Ätherbestimmung, auf 100 ccm Blut 36—37 mg Äther bei Eintritt der Anästhesie. Nicloux und Storm van Leeuwen fanden in der Narkose 130 bis 140 bzw. 84—134 mg Äther. Im Augenblick des Todes durch Atemstillstand fand Nicloux einen Äthergehalt des Blutes von 160—170 mg und Storm van Leeuwen im Mittel von 4 Versuchen 164 mg. Im Gehirn fanden sich beim Tode des Versuchshundes 151—169 mg (Nicloux) bzw. 128 nach Storm van Leeuwen. Im Rückenmark wird der Äthergehalt von Storm van Leeuwen mit 170 mg angegeben. In der Narkose wurden 117 mg im Gehirn und 111 mg im Rückenmark gefunden.

Die Unterschiede im Gehalt des arteriellen und venösen Blutes sind verhältnismäßig geringfügig, wenn auch immer bei Beginn der Narkose der Gehalt des arteriellen Blutes an Äther größer ist. Im Blut selbst verteilt sich der Äther auf die roten Blutkörperchen und das Plasma nach Nicloux scheinbar zu gleichen Teilen. Frantz jedoch hatte einen größeren Gehalt der roten Blutkörperchen nachweisen können. Mit Recht macht Winterstein<sup>7)</sup> darauf aufmerksam, daß auch die Untersuchungen Nicloux', für einen höheren Gehalt der Erythrocyten sprechen als des Plasmas. Im Fettgewebe findet sich ein sehr hoher Äthergehalt 400 mg auf 100 g Gewebe. Ältere Versuche von Lallemand, Perrin und Duroy<sup>8)</sup> ergaben allerdings vollkommen andere Zahlen. Wenn der Gehalt des Äthers im Blut mit 1 bezeichnet wurde, dann enthielt das Gehirn 3,25, die Leber 2,25, die Muskeln 0,23 mal mehr von dem Narkoticum, doch ist hierbei hervorzuheben, daß die Methode der Ätheranalyse nach unseren heutigen Begriffen mangelhaft gewesen ist.

Ausscheidung. Die Ausscheidung des Äthers, gleichgültig wie er einverleibt worden ist, findet zum weitaus größten Teil durch die Lungen statt (Cushny<sup>9)</sup>) und ist sehr bald beendet. Achard und Levi<sup>10)</sup> fanden nach sub-

<sup>1)</sup> L. Burkhardt, Arch. f. experim. Pathol. u. Pharmakol. **61**, 323 (1909).

<sup>2)</sup> R. Hagemann, Münch. med. Wochenschr. 1911, 1497.

<sup>3)</sup> G. Schwinning, Diss. Gießen 1904.

<sup>4)</sup> R. Frantz, Inaug.-Diss. Würzburg 1895.

<sup>5)</sup> M. Nicloux, l. c. S. 135.

<sup>6)</sup> W. Storm van Leeuwen, Arch. f. d. ges. Physiol. **165**, 84, 594 (1916).

<sup>7)</sup> H. Winterstein, l. c. S. 176.

<sup>8)</sup> Lallemand, Perrin u. Duroy, Compt. rend. d. l'Acad. d. sc. **51**, 400 (1860).

<sup>9)</sup> A. Cushny, Journ. of Physiol. **40**, 17 (1910).

<sup>10)</sup> Ch. Achard u. L. Lévi, l. c. S. 224.



cutaner Einspritzung bei gesunden und kranken Menschen von 500 mg Äther den größten Äthergehalt in der Ausatemungsluft 5—10 Minuten danach. Nach 4 Stunden war Äther nicht mehr nachweisbar. Bei Darreichung des Narkoticiums per inhalationem konnte Schwinning<sup>1)</sup> schon 5 Minuten nach Aussetzen der Ätherzufuhr keinen Äther in der Ausatemungsluft mehr nachweisen. Nach den Versuchen Nicloux aber zieht sich die Ausscheidung noch längere Zeit hin. Denn noch nach 2 Stunden enthielt das Blut 6 mg auf 100 ccm.

Tabelle.

Zeit	I. Versuch		II. Versuch	III. Versuch
	Arter. Blut	Venös. Blut	Arter. Blut	Venös. Blut
Im Augenblick der Zufuhr				
frischer Luft . . . . .	115	102	159	138
3 Minuten später . . . . .	71,5	92	108	86,5
5 Minuten später . . . . .	63	80,5	80	73,5
15 Minuten später . . . . .	52,5	58,5	58	56
30 Minuten später . . . . .	35	40	41	29
60 Minuten später . . . . .	25	27,5	21	19
120 Minuten später . . . . .	—	—	4	6
240 Minuten später . . . . .	—	—	—	0

Andere Ausscheidungsstätten als die Lungen kommen erst in zweiter Reihe in Frage. Eine Ausscheidung durch die Nieren findet aber nach Wood<sup>2)</sup> nicht statt. Ob Äther durch den Magen ausgeschieden werden kann, ist nicht Gegenstand der Untersuchung gewesen. Dagegen ist die Ausscheidung bzw. der Übergang in die Milch ziemlich erheblich. Nicloux fand nach Inhalation von Äther bei einer frisch milchenden Ziege in 100 ccm Milch 35—120 mg Äther während der Narkose.  $\frac{1}{4}$ —4 Stunden danach noch 95,5—7 mg. Auch ein Übergang des Äthers von der Mutter auf den Fötus ist von Nicloux bei trächtigen Meerschweinchen festgestellt worden. Tait<sup>3)</sup> fand sogar eine vollkommene Narkose des Fötus nach Äthernarkose der Mutter.

Tabelle.

	Äther in 100 g					
	Blut	Leber	Blut	Leber	Blut	Leber
	n. 8 Std. lang. Narkose		n. 21 Std. lang. Narkose		n. 30 Std. lang. Narkose	
Mutter . . . . .	83	72,5	117	107	117	104
Foetus . . . . .	69	79	96	134	98,5	126

Die dem Nicloux'schen Buch entnommene Tabelle gibt die auffallende Tatsache wieder, daß zu gewissen Zeiten der Betäubung die Organe des Foetus mehr Anästheticum enthalten als die der Mutter.

Veränderungen des Äthers im Organismus sind bisher noch nicht festgestellt worden. Doch ist nach Schwinning<sup>1)</sup> eine geringe Spaltung des Äthers im Organismus möglich, da, wie schon erwähnt wurde, die Ausatemungsluft bei einem gleichmäßigen Äthergehalt der Einatemungsluft immer eine geringere Konzentration ergab. Über die Art der Veränderungen, Umsetzung, Spaltung ist nichts bekannt.

<sup>1)</sup> G. Schwinning, l. c. S. 225.

<sup>2)</sup> Wood, Univ. Med. Magaz. Philadelphia 6, 802 (1894).

<sup>3)</sup> L. Tait, Brit. med. Journ. 1880, II, 845.

**C. Allgemeine Wirkungen. a) Blut.** In vitro vermag der Äthyläther die roten Blutkörperchen aufzulösen. Nach Versuchen von Apitz und Kochmann<sup>1)</sup> tritt vollkommene Hämolyse bei einem Äthergehalt von 4% = n/1,85 Normallösung ein. Die Hämolyse beruht nach Peskind<sup>2)</sup> auf der Wirkung des Äthers, die lipoiden Bestandteile der Erythrocyten zu lösen. Ähnliche Ansichten hatte wohl auch schon Hermann<sup>3)</sup> ausgesprochen. Im lebenden Tier werden solche Konzentrationen während einer Narkose kaum jemals erreicht, so daß also hierbei solche groben Schädigungen der roten Blutkörperchen nicht zu befürchten sind. Poggiolini<sup>4)</sup> gibt ausdrücklich an, daß Struktur und Form der Kaninchenerythrocyten in der Äthernarkose nicht verändert werden. Bloch<sup>5)</sup> hält zwar eine einmalige Äthernarkose für verhältnismäßig unschädlich, wenigstens können die Veränderungen der roten Blutkörperchen nicht wahrgenommen werden, langdauernde Narkosen lassen Veränderungen aber zum Vorschein kommen, indem ein Zerfall auftritt. Mulzer<sup>6)</sup> konnte bei Kaninchen, die in einer halbstündigen Narkose starben, ganz beträchtliche Veränderungen der Erythrocyten beobachten. Wie diese abweichenden Ergebnisse von Mulzer und Bloch zu erklären sind, ob durch eine außerordentliche und starke Überdosierung des Äthers oder durch die Technik der Untersuchung, läßt sich nicht beurteilen.

Wenn jedoch der Äther intravenös einverleibt wird, so können sich zweifellos Schädigungen der Erythrocyten ausbilden. Zwar ist nach einer Infusion einer 5% Ätherlösung noch keine Hämoglobinurie zu beobachten [Burkhardt<sup>7)</sup>]. Aber Brüning<sup>8)</sup> hält die Gefahr der Erythrocytenschädigung doch für recht erheblich, besonders da die Hämolyse bei Körpertemperatur von 37° leichter eintritt als bei Zimmertemperatur.

Ob der Äther in kleinen Konzentrationen die Widerstandsfähigkeit der roten Blutkörperchen gegenüber hämolytischen Einflüssen anderer Art (aniso-tonische Kochsalzlösungen) erhöht, wie dies bei Chloroform beobachtet wurde, ist bisher nicht Gegenstand der Untersuchung gewesen.

Die Zahl der Erythrocyten zeigt nach Derouaux<sup>9)</sup> keine gleichmäßigen Veränderungen. Nach Hawk<sup>10)</sup> dagegen sind die roten Blutkörperchen im Anschluß an eine Narkose vermehrt. Die Vermehrung beträgt nach sehr langer Betäubung beim Hunde sogar 30—50%. Der Ernährungszustand des Tieres scheint dabei keinen Einfluß auszuüben, da hungernde Hunde die gleichen Veränderungen aufweisen. Auch Bloch<sup>5)</sup> findet am Kaninchen eine Vermehrung der roten Blutkörperchen nach langdauernden Narkosen.

Auch die Leukocyten werden nach einer Äthernarkose vermehrt gefunden. Die Vermehrung ist anfangs gering, nach 5 Stunden jedoch stellt sich beim Hunde eine ausgesprochene Hyperleukocytose ein (Hawk). Ebenso kommt Poggiolini<sup>4)</sup> beim Kaninchen zu dem Ergebnis, daß die Leukocyten nicht unerheblich vermehrt sind. Zunächst zeigen die mononukleären Zellen eine

<sup>1)</sup> G. Apitz u. M. Kochmann, Arch. f. exp. Path. u. Pharm. **87**, 10 (1920).

<sup>2)</sup> S. Peskind, Amer. Journ. of Physiol. **12**, 184 (1904).

<sup>3)</sup> L. Hermann, Lehrbuch der experimentellen Toxikologie, Berlin 1874.

<sup>4)</sup> A. Poggiolini, Il Policlinico, Sez. chir. **18**, 104.

<sup>5)</sup> M. Bloch, Dtsch. Zeitschr. f. Chir. **97**, 132 (1909).

<sup>6)</sup> P. Mulzer, Münch. med. Wochenschr. **54**, 408 (1907).

<sup>7)</sup> L. Burkhardt, Münch. med. Wochenschr. **54**, 361 (1907).

<sup>8)</sup> A. Brüning, Münch. med. Wochenschr. **54**, 1176 (1907).

<sup>9)</sup> J. Derouaux, Arch. d. Med. expér. **19**, 478.

<sup>10)</sup> P. B. Hawk, Proc. Amer. Phys. Soc. Philadelphia 1903, 12, zit. nach Bioch. Zentralbl. **2**, Nr. 852 (1903/04).

Zunahme der Zahl (Derouaux). Nach sehr lange dauernden Narkosen kann jedoch, wie Hawk beobachtet hat, eine Verminderung der Leukocyten eintreten.

Die Gerinnungsfähigkeit des Blutes nimmt unter Einfluß des Äthers deutlich zu (Derouaux). Mulzer<sup>1)</sup> beobachtete bei langdauernden, zum Tode führenden Äthernarkosen thrombotische Prozesse, die offenbar mit der Abscheidung von Fibrin in Zusammenhang zu bringen sind. Besonders deutlich wird die Thrombenbildung, wenn nach Loeb<sup>2)</sup> Äther intravenös Kaninchen injiziert wird. Dann werden in den großen Gefäßen, in den Herzkammern und in kleineren Lebernerven Fibrinthromben gefunden. Daneben lassen sich auch Thromben durch Agglutination der geformten Elemente des Blutes feststellen.

Chemisch physikalische Veränderungen werden von Oliva<sup>3)</sup> in folge der Äthernarkose beim Menschen und Hund beobachtet. Die Viskosität und der Gefrierpunkt des Blutserums nahmen zu, die Oberflächenspannung und die elektrische Leitfähigkeit waren verringert und das spezifische Gewicht zeigte eine Erhöhung. Der Befund wird dahin gedeutet, daß die Eiweißkörper und andere Kolloide bei unverändertem oder vermindertem Gehalt an kristalloiden Substanzen eine Zunahme erfahren haben. Auch Burton-Opitz<sup>4)</sup> findet in tiefer Narkose sowohl die Viskosität wie das spezifische Gewicht erhöht. Buck<sup>5)</sup> schließt aus refraktometrischen Untersuchungen des Blutserums von hungernden Kaninchen, die längere Zeit ätherisiert worden waren, auf eine Verminderung der löslichen Globuline. Carlson und Luckhardt<sup>6)</sup> stellten in Versuchen an Hunden und Katzen während der Dauer der Narkose eine Erhöhung der osmotischen Konzentration des Blutes fest, die durch die Lösung des Narkoticums im Blut, die Hyperglykämie und den Wasserverlust erklärt wird. Im Gegensatz zu diesen einander vielfach widersprechenden Beobachtungen geben Buglia und Simon<sup>7)</sup> an, daß wesentliche Änderungen physikalisch-chemischer Art während der Äthernarkose nicht beobachtet werden können.

Viel sicherer und ausgesprochener sind die chemischen Veränderungen. Im Vordergrund steht die Vermehrung des Blutzuckers. Sowohl bei gefesselten wie ungefesselten<sup>1)</sup> Hunden kommt es durch die Äthernarkose zu einer erheblichen Glykämie, so daß der normale Blutzuckerspiegel von 0,08 bis 0,12% wesentlich überschritten wird. Die Abkühlung, die mit jeder Narkose verbunden ist, hat mit dieser Blutzuckeranreicherung nichts zu tun, da sie auch auftritt, wenn die Senkung der Körpertemperatur verhindert wird (Hirsch und Reinbach<sup>8)</sup>). Auch beim Menschen sind von Hirsch<sup>9)</sup> regelmäßige Steigerungen des Blutzuckergehaltes festgestellt worden, und zwar von etwa 0,12% auf 0,18—0,21%. Roß und Guigan<sup>10)</sup> zeigten in Versuchen an Hunden, daß der Blutzuckergehalt sehr bald nach Beginn der Narkose zunimmt und die Hyperglykämie auch nach Aufhören der Ätherzufuhr bestehen bleibt.

<sup>1)</sup> Mulzer, l. c. S. 227.

<sup>2)</sup> L. Loeb u. M. K. Meyers, Virchows Archiv **201**, 78 (1910).

<sup>3)</sup> C. Oliva, Zeitschr. f. klin. Med. **77**, 136 (1913).

<sup>4)</sup> R. Burton-Opitz, Journ. of Physiol. **32**, 385 (1905).

<sup>5)</sup> L. Buck, Journ. of pharmacol. a. exp. therapeut. **5**, 553 (1914/15).

<sup>6)</sup> A. J. Carlson u. A. B. Luckhardt, Amer. Journ. of Physiol. **21**, 162 (1908).

<sup>7)</sup> G. Buglia u. J. Simon, Arch. ital. de biol. **48**, 1.

<sup>8)</sup> E. Hirsch, u. H. Reinbach, Zeitschr. f. physiol. Chem. **91**, 292 (1914).

<sup>9)</sup> E. Hirsch, Zeitschr. f. physiol. Chem. **93**, 355 (1914/15).

<sup>10)</sup> E. L. Ross u. H. Mc. Guigan, Journ. of Biol. Chem. **22**, 407.



Sie ist unabhängig von der psychischen Aufregung und etwa eintretender Asphyxie; dagegen übt die Ernährung insofern einen bedeutenden Einfluß aus, als fleischgefütterte Hunde einen höheren Blutzuckergehalt aufweisen, als solche, die bei gemischter Kost gehalten wurden. Die Untersucher stellten auch fest, daß der Diastasegehalt des Blutserums durch die Äthernarkose nicht verändert wird. Scott<sup>1)</sup> konnte diese Angaben bestätigen, indem er zeigte, daß die Diät zwar keinen Einfluß auf das Zustandekommen der Hyperglykämie ausübe, da sie bei jeder Diät beobachtet werden kann; die Größe der Blutzuckerzunahme ist dagegen von der Art der Fütterung abhängig. Damit steht vielleicht auch das Auftreten einer Glykosurie im Zusammenhang, die bisher nur bei fleischgefütterten Tieren zu beobachten war (Seelig<sup>2)</sup>. Die Enthirnung hat keinen Einfluß auf den Blutzuckergehalt narkotisierter Kaninchen (Morita<sup>3)</sup>) da er bei gehirnlosen Tieren ebenso groß ist, wie bei normalen.

Cattoretti<sup>4)</sup> gibt an, einige Stunden nach der Äther- (und Chloroform-) Narkose bei mittelgroßen Hunden eine deutliche Vermehrung des Fettgehaltes des Blutes festgestellt zu haben. Diese Lipämie ist in der Äthernarkose deutlicher und von längerer Dauer als nach Chloroform.

Die Alkaleszenz und der Kohlensäuregehalt des Blutes werden nach subcutaner Darreichung des Äthers nicht geändert (Thomas<sup>5)</sup>, während der Sauerstoffgehalt eine Abnahme erfährt.

Die Einwirkung der Äthernarkose auf die baktericiden Fähigkeiten des Blutes und die Phagocytose wurde von Simin<sup>6)</sup> an Kaninchen und Meerschweinchen untersucht. Es zeigte sich dabei, daß die baktericiden Fähigkeiten des Blutserums ätherisierter Kaninchen geringer sind als der Vergleichstiere. Während bei diesen von den im Serum des aus der Carotis entnommenen Blutes ausgesäten Typhusbazillen nur 4,5% zurückbleiben, finden sich von den im Serum der ätherisierten Tiere ausgesäten Bazillen 40% wieder. Das Serum der narkotisierten Tiere ist also nicht imstande, die Bakterien in gleicher Menge zu töten, wie das der Kontrolltiere. Ebenso leidet die Phagocytose durch die Äthernarkose. Meerschweinchen vertragen die Einspritzung großer Mengen von *B. proteus vulg.* in die Bauchhöhle. Die Reaktion des Organismus besteht in Auswanderung der Leukocyten (mono- und polynucleäre), die die Bakterien erfassen. Dieser Vorgang ist bei den narkotisierten Tieren zweifellos verlangsamt. Zu ähnlichen Ergebnissen kommt Bidgenbach<sup>7)</sup>, der gleichfalls eine Verminderung der phagocytären Kraft des Blutes feststellen konnte. Hemmung der Diapedese und Lähmung der Phagocyten, sowie eine Verminderung der die Phagocytose fördernden Kraft des Serums sind die Ursachen für die beobachteten Erscheinungen. Die Fähigkeit des Organismus, hämolytische und bakteriolytische Ambozeptoren zu bilden, ist bei den Tieren, die längere Zeit vor und nach der Einspritzung des Antigens narkotisiert wurden, deutlich vermindert. Auch Reicher<sup>8)</sup> kommt zu den gleichen Ergebnissen.

In vitro hebt der Äthyläther bei längerer Einwirkung die hämolytischen Eigenschaften des normalen Blutserums durch Zerstörung der hämolytischen

<sup>1)</sup> E. L. Scott, Amer. Journ. of Physiol. **34**, 271 (1914).

<sup>2)</sup> A. Seelig, Arch. f. experim. Pathol. u. Pharmacol. **52**, 481 (1906).

<sup>3)</sup> S. Morita, Arch. f. experim. Pathol. u. Pharmacol. **78**, 188 (1915).

<sup>4)</sup> Cattoretti, Arch. di fisiol. **13**, 135 (1904).

<sup>5)</sup> Thomas, Arch. f. experim. Pathol. u. Pharmacol. **41**, 1 (1898).

<sup>6)</sup> A. Simin, Nachricht d. Kais. Univ. zu Tomsk **32**, 1 (1909).

<sup>7)</sup> R. Bidgenbach, Diss. Berlin 1913.

<sup>8)</sup> K. Reicher, Dtsch. med. Wochenschr. **36**, 617 (1910); Zeitschr. f. klin. Med. **65**, 235 (1908).

Komplemente auf, während die baktericiden Komplemente, zunächst wenigstens, im Kaninchenserum erhalten bleiben und auch die agglutinierende Wirkung der Sera auf die roten Blutkörperchen nicht geschädigt wird (Ottolenghi und Mori<sup>1)</sup>). Zu dem gleichen Ergebnis kommt auch Fränkel<sup>2)</sup>, der eine Schädigung des hämolytischen Komplementes durch den bloßen Kontakt mit Äthyläther beobachtete. Durch Behandlung mit Äther gewinnt jedes normale Serum die Fähigkeit der Selbsthemmung in so hohem Grade, „daß die 10fache Menge Meerschweinchenkomplement unwirksam gemacht werden kann“ (Baß und Klausner<sup>3)</sup>). Mildert man die Einwirkung des Äthers, indem man, statt das Serum mit Äther zu schütteln, nur kurz mit Äther überschichtet stehen läßt, so erhält man ein Serum mit stark positiver Komplementbindungsreaktion. Wolfsohn<sup>4)</sup> macht die auch von Reicher bestätigte Beobachtung, daß nach einer Äthernarkose das Blut von Menschen vorübergehend eine positive Wassermann-Reaktion aufweist.

**b) Zentralnervensystem.** Die allgemeine Narkose durch Äther wurde 1846 von Morton entdeckt und von ihm und Warren am Menschen angewandt, um chirurgische Eingriffe schmerzlos ausführen zu können. Flourens<sup>5)</sup> stellte ebenso wie mit Chloroform auch mit Äther die ersten Tierversuche an und fand schon 1847, daß nicht allein das Gehirn, sondern auch das Rückenmark gelähmt wird, und zwar die hinteren Wurzeln schneller als die vorderen. Auch beim Äther wurde sehr bald die Frage aufgeworfen, ob die narkotische Wirkung eine unmittelbare Einwirkung auf das Nervensystem sei oder sekundär eine Folge der Asphyxie, einer etwaigen Veränderung der roten Blutkörperchen usw. Es hieße das bei Chloroform über diesen Gegenstand Gesagte wiederholen, wenn die Arbeiten derselben Forscher noch einmal angeführt würden. Das Ergebnis aller Untersuchungen war schließlich das heutzutage selbstverständlich erscheinende, daß der Äther das Zentralnervensystem unmittelbar reversibel zu lähmen imstande sei. Der einzige Unterschied bestand offenbar darin, daß die vollkommene Narkose schwerer, d. h. erst durch größere Mengen herbeizuführen ist (Flourens). Damit steht auch die Beobachtung von Schiff<sup>6)</sup> und Hitzig<sup>7)</sup> im Zusammenhang, daß im Stadium, in dem die Reflexe bereits erloschen sind, die Hirnrinde bei direkter elektrischer Reizung noch erregbar gefunden wurde und erst bei stärkerer Ätherisierung ihre Erregbarkeit verlor. Daß während vollkommener Narkose die Reizung des peripheren motorischen Nerven Muskelkontraktion hervorruft, daß also die Lähmung eine zentrale sei, wurde bereits 1853 von Robert<sup>8)</sup> nachgewiesen.

Es ist seit langem den Chirurgen bekannt, daß die Art der Lähmung in der Äther- und Chloroformnarkose sich nicht allein durch die Schnelligkeit des Eintrittes und die Gabengröße unterscheidet, sondern auch durch die Reihenfolge, in der die einzelnen Teile des Zentralnervensystems von der Lähmung ergriffen werden. Im Tierexperiment haben jedoch erst Stange und Ritschel<sup>9)</sup> diesen Punkt schärfer betont. Der Äther läßt das Rückenmark

<sup>1)</sup> D. Ottolenghi u. N. Mori, Zentralbl. f. Bakt. I, **34**, 338, 468.

<sup>2)</sup> E. Fränkel, Zeitschr. f. Immunitätsforsch. u. exp. Therap. **1**, 20, 299 (1913).

<sup>3)</sup> R. Bass u. E. Klausner, Bioch. Zeitschr. **56**, 105 (1913).

<sup>4)</sup> G. Wolfsohn, Dtsch. med. Wochenschr. 1910, 505.

<sup>5)</sup> M. Flourens, Compt. rend de l'Acad. des Sc. **23**, 341; **24**, 161 (1847).

<sup>6)</sup> M. Schiff, Arch. f. experim. Pathol. u. Pharmakol. **3**, 171 (1875).

<sup>7)</sup> E. Hitzig, Arch. f. (Anat. u.) Physiol. 1875, 431.

<sup>8)</sup> Robert, Gaz. des hop. 1853, 123, zit. nach M. Mohaupt, Inaug.-Diss. Leipzig 1899.

<sup>9)</sup> W. Ritschel u. O. Stange, Arch. internat. de pharm. et de therap. **23**, 191 (1913).

verhältnismäßig lange unberührt, während in der Chloroformnarkose eine schnelle Lähmung der Reflexfähigkeit des Rückenmarks zustande kommt. Storm van Leeuwen<sup>1)</sup> hob die Verschiedenheit in der Wirkung beider Narkotica auf Grund eingehender Tierversuche ebenfalls hervor.

Wie bei jeder Narkose durch die verschiedenen Inhalationsanästhetica ertlischt auch bei der Betäubung mit Äther zunächst die Schmerzempfindlichkeit, dann die übrige Sensibilität (Berührung, Temperatur) und zuletzt erst wird die Motilität aufgehoben [vgl. Joteyko<sup>2)</sup>]. Nach Kraepelin<sup>3)</sup> kann sogar ähnlich wie unter dem Einfluß des Alkohols auch nach Inhalation von Ätherdämpfen bereits eine sensible und sensorische Lähmung vorhanden sein, wenn die motorischen Teile des Zentralnervensystems sich noch im Zustand einer erhöhten Erregbarkeit befinden. Am spätesten wird die Vasomotion und die Atmung von der Lähmung ergriffen.

Der Lähmung des Zentralnervensystems geht, wie bei anderen Narkoticis, auch bei der Ätherisierung ein Stadium der Erregung voraus. Die einfachste Erklärung für den Eintritt des sog. Excitationsstadiums ist zweifellos die Annahme einer Erregung der Hirnzentren. Aber wie bei anderen Narkoticis läßt sich der Einwand verschiedener Forscher, daß das Excitationsstadium

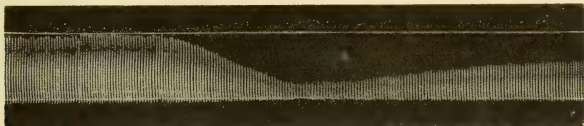


Abb. 9. Frosch. Muskelnervenpräparat. Rhythmische Reizung des Nerven. Einwirkung von Ätherdämpfen. Zuerst geringe Steigerung der Erregbarkeit, dann Lähmung, die nach Entfernung des Narcotikums einer beginnenden Erholung Platz macht.

durch einen Fortfall von Hemmungen hervorgerufen wird, nicht mit Sicherheit widerlegen. Die Erregung der motorischen Mechanismen ist durch die Versuche Kraepelins allerdings sichergestellt und auch Bergmann<sup>4)</sup> erklärt die Verkürzung der Reaktionszeit nach akustischen Reizen bei passender Dosierung des Äthers durch eine Erregung nervöser Zentren. Möglicherweise gehen Lähmung gewisser Hemmungsmechanismen und Erregung anderer Hirnteile nebeneinander her. Eine Steigerung der Reflexfähigkeit des Rückenmarks unter dem Einfluß schwacher Konzentrationen des Äthers hat Storm van Leeuwen bei der decerebrierten Katze nachweisen können. Als Ausdruck der Lähmung des Gehirns, also einer verminderten Tätigkeit, kann auch die Abnahme des Sauerstoffverbrauchs um 77% und der Kohlensäureproduktion um 59% angesehen werden, wie dies aus den Untersuchungen der Gase im Blut des Sinus longitudinalis beim Hunde hervorgeht [Alexander und Cerna<sup>5)</sup>].

Der Versuch, durch mikroskopische Untersuchungen des Zentralnervensystems eine anatomische Unterlage für die funktionellen Änderungen in der

<sup>1)</sup> W. Storm van Leeuwen, Arch. f. d. ges. Physiol. **165**, 594 (1916).

<sup>2)</sup> J. Joteyko, Trav. du laborat. de physiol., Inst. Solvay **4**, 249 (1901).

<sup>3)</sup> E. Kraepelin, Über die Beeinflussung einfacher psychischer Vorgänge durch einige Arzneimittel. Jena 1892.

<sup>4)</sup> P. Bergmann, Skand. Archiv f. Physiol. **17**, 60 (1905).

<sup>5)</sup> F. G. Alexander u. St. Cerna, Bioch. Zeitschr. **53**, 100 (1913).



Äthernarkose zu finden, darf vorläufig als gescheitert betrachtet werden. Die histologischen Veränderungen, die von v. Bibra und Hårless<sup>1)</sup>, Binz und Wilhelm<sup>2)</sup> unter Einwirkung des Äthers festgestellt wurden, ferner die Befunde von Demoor<sup>3)</sup>, Querton<sup>4)</sup>, Stefanowska<sup>5)</sup>, Lugaro<sup>6)</sup>, Wright<sup>7)</sup>, Ramon y Cajal<sup>8)</sup> sind nach Verworn<sup>9)</sup> und Weil und Frank<sup>10)</sup> lediglich durch eine nicht einwandfreie Behandlung des Präparats zu erklären. Fränkel<sup>11)</sup> und Weil und Frank konnten keinerlei Veränderungen weder der Nisslschen Körperchen noch der Ganglienzellen im allgemeinen feststellen.

c) **Periphere Nerven.** Wenn die peripheren Nerven bei der allgemeinen Narkose nicht sichtbar in Mitleidenschaft gezogen werden, weil offenbar die im Blut zirkulierenden Mengen des Äthers, oder vielmehr die Konzentrationen, nicht groß genug sind, um eine merkliche Wirkung hervorzubringen, so führt die unmittelbare Einwirkung des Äthers, wie aller anderen Narkotica, zu einer Lähmung. Dieser Lähmung geht anfänglich bei kleineren Konzentrationen oder flüchtiger Einwirkung von Ätherdämpfen eine Steigerung der Erregbarkeit voraus. Dies wird durch Versuche aus älterer und neuerer Zeit, besonders für den leichter zu untersuchenden motorischen Nerven des Kaltblüters bewiesen (Biedermann<sup>12)</sup>, Mommsen<sup>13)</sup>, Efron<sup>14)</sup>, Joteyko<sup>15)</sup> und Stefanowska<sup>15)</sup>, Waller<sup>16)</sup> u. a.). Daß die genannten Forscher auch die nachfolgende Lähmung feststellten, bedarf kaum der Erwähnung. Schon Serres<sup>17)</sup> fand 1847, daß flüssiger Äther den peripheren Nerven lähmt. In der Folge konnte dann gezeigt werden, daß zwischen motorischen und sensiblen Nerven ein grundsätzlicher Unterschied in dieser Beziehung nicht besteht. Meistens zeigte sich aber die Tatsache, daß der motorische Nerv später oder erst durch höhere Konzentrationen gelähmt werde als der sensible [Pereles und Sachs<sup>18)</sup>]. Aus diesem Befunde wurde bisher die Schlußfolgerung gezogen, daß der sensible Nerv gegenüber dem Narkoticum, im vorliegenden Falle dem Äther, weniger widerstandsfähig sei als der motorische. Winterstein<sup>19)</sup> zeigt aber, daß diese Folgerung nicht zwingend ist, und daß die beobachteten Erscheinungen auf die ungleiche Anspruchsfähigkeit des Erfolgsorganes oder der Nervenendigungen zurückgeführt werden können.

<sup>1)</sup> E. v. Bibra u. E. Hårless, Die Wirkung des Schwefeläthers in chemischer und physiologischer Beziehung. Erlangen 1847.

<sup>2)</sup> L. Wilhelm, Inaug.-Diss. Bonn 1876.

<sup>3)</sup> J. Demoor, Arch. de Biol. **14**, 723 (1896).

<sup>4)</sup> L. Querton, Trav. du laborat. de physiol., Inst. Solvay **2**, H. 2 (1898).

<sup>5)</sup> M. Stefanowska, Trav. du laborat. de physiol., Inst. Solvay **3**, 25 (1900).

<sup>6)</sup> E. Lugaro, Riv. di Patologica nervosa e mentale **3**, 350 (1898), zit. nach H. Winterstein, Die Narkose. Berlin 1919.

<sup>7)</sup> H. Wright, Journ. of Physiol. **26**, 30 (1901).

<sup>8)</sup> S. Ramon y Cajal, Arch. f. (Anat. u.) Physiol. (1895) 367.

<sup>9)</sup> M. Verworn, Das Neuron in Anat. u. Physiol. Jena 1900.

<sup>10)</sup> R. Weil u. R. Frank, Arch. of Neurol. and Psychopathol. **2**, 567 (1899), zit. nach Winterstein.

<sup>11)</sup> A. Fränkel, Inaug.-Diss. Berlin 1896.

<sup>12)</sup> W. Biedermann, Sitzungsber. d. Wiener Akad. d. Wiss. Math. Naturwiss. Klasse **97**, III, 84 (1888).

<sup>13)</sup> J. Mommsen, Virchows Archiv **83**, 243 (1881).

<sup>14)</sup> J. Efron, Arch. f. d. ges. Physiol. **36**, 467 (1885).

<sup>15)</sup> J. Joteyko u. M. Stefanowska, Compt. rend. de l'Acad. des Sc. **128**, 1606 (1899).

<sup>16)</sup> A. D. Waller, Brain **76**, 569 (1897).

<sup>17)</sup> Serres, Compt. rend. de l'Acad. des Sc. **24**, (1847), zit. nach M. Mohaupt, Diss. Leipzig 1899.

<sup>18)</sup> H. Pereles u. M. Sachs, Arch. f. d. ges. Physiol. **52**, 526 (1892).

<sup>19)</sup> H. Winterstein, l. c.

Daß mit der Erregbarkeit auch die Leitfähigkeit der Nerven durch Äther reversibel gelähmt wird, ist von Spzilmann und Luchsinger<sup>1)</sup>, Dendrin<sup>2)</sup>, Noll<sup>3)</sup>, Koike<sup>4)</sup> u. a. bewiesen worden. Die rein physiologische Folgerung, die aus diesen Versuchen bezüglich des Unterschiedes von Leitfähigkeit und Erregbarkeit gezogen wurde, kann hier nicht Gegenstand der Erörterung sein. Es sei in dieser Beziehung auf Winterstein verwiesen, der die Annahme einer Verschiedenartigkeit des Erregungsprozesses und der Leitfähigkeit für vollkommen unbewiesen hält.

Auch die Beobachtungen Hofmanns<sup>5)</sup>, daß bei Einwirkung des Äthers auf den peripheren Nerven durch eine verhältnismäßig hohe Reizfrequenz ein rasch absinkender Tetanus hervorgerufen wird, und bei wenig frequenter Reizung ein anhaltender, hoher Tetanus zustande kommt (paradoxes Stadium), ist zunächst mehr von physiologischem als pharmakologischem Interesse. Dasselbe gilt von den Versuchen Alcocks<sup>6)</sup>, der zeigte, daß bei Applikation von Äther auf den ganzen Nerv die elektrischen Erscheinungen geringer werden, daß dagegen die Einwirkung des Äthers auf einen Teil des Nerven von Frosch und jungen Katzen in elektrischer Beziehung wie eine Verletzung wirke.

Radzikowski<sup>7)</sup> wies nach, daß unter Einwirkung von Ätherdämpfen durch elektrische Reize bestimmter Größe zwar keine Zuckung des zugehörigen Muskels hervorgerufen werde, wohl aber am Galvanometer eine negative Schwankung festzustellen war. Wie hier ein Aktionsstrom ohne sichtbare, durch Muskelkontraktion sich äußernde Tätigkeit bei bestimmter Reizgröße vorhanden ist, so gibt es unter Einfluß von Ätherdämpfen auch einen Stoffwechsel, obwohl durch elektrische Reizung des Nerven keine Zuckung des entsprechenden Muskels zustande kommt (Heaton<sup>8)</sup>). Diese scheinbar widersprechenden Erscheinungen lassen sich ungezwungen dadurch erklären, daß die Erregung in der narkotisierten Nervenstrecke so stark abnimmt, daß sie vor dem Übergang in die nicht ätherisierte vernichtet ist. Durch dieses „Dekrement“ erreicht die Erregung nicht mehr den Weg zum Muskel, der Reiz ist also nur scheinbar unwirksam (Winterstein).

Die Untersuchung von Menten<sup>9)</sup> über das Auftreten von Kaliumionen, die durch Cobalti-Natriumnitrit nachweisbar sind, unter dem Einfluß gewisser Narkotica, unter anderem auch des Äthers ist bereits beim Chloroform erwähnt. Ebenfalls ein morphologischer Ausdruck für die hemmende Wirkung der Narkotica ist die von Bethe<sup>10)</sup> gemachte Beobachtung, daß die sonst bei Durchströmung des Nerven mit dem konstanten Strom auftretenden Veränderungen der Färbbarkeit im Bereich des Anelektrotonus (Polarisationsbilder) in der Narkose nicht zu erzielen sind.

Erhebliche Konzentrationen des Äthers bewirken dauernde irreversible Lähmung. Dieser schon längst bekannte Befund ist von Pitres und Vaillard<sup>11)</sup>, sowie Egli<sup>12)</sup> beim Meerschweinchen und Kaninchen auch in vivo erhoben

<sup>1)</sup> J. Spzilmann u. B. Luchsinger, Arch. f. d. ges. Physiol. **24**, 347 (1881).

<sup>2)</sup> G. Dendrin, Arch. f. d. ges. Physiol. **88**, 98 (1902).

<sup>3)</sup> A. Noll, Zeitschr. f. allg. Physiol. **3**, 57 (1904).

<sup>4)</sup> J. Koike, Zeitschr. f. Biol. **55**, 311 (1911).

<sup>5)</sup> F. B. Hofmann, Arch. f. d. ges. Physiol. **93**, 186 (1903).

<sup>6)</sup> N. H. Alcock, Proc. Royal Soc. London **77** B, 267 (1906).

<sup>7)</sup> C. Radzikowski, Zentralbl. f. Physiol. **15**, 273 (1901).

<sup>8)</sup> F. B. Heaton, Zeitschr. f. allg. Physiol. **10**, 53 (1910).

<sup>9)</sup> M. L. Menten, Amer. Journ. of Physiol. **31**, 85 (1912).

<sup>10)</sup> A. Bethe, Arch. f. experim. Pathol. u. Pharmacol. Suppl. 1908, S. 75

<sup>11)</sup> A. Pitres u. L. Vaillard, Gaz. méd. (1887) 256.

<sup>12)</sup> R. Egli, Inaug.-Diss. Zürich 1915.

worden. Durch Injektion von Äther in die Umgebung von Nerven tritt zunächst Schmerzhaftigkeit und Schwellung und dann sensible und motorische Lähmung sowie Degeneration des Nerven auf, die mikroskopisch verfolgt wird.

d) **Nervenendigungen.** Durch Einwirkung von Ätherdampf oder flüssigem Äther werden die sensiblen Nervenendigungen der Haut und in noch höherem Grade der Schleimhaut anfangs gereizt, was sich durch das Gefühl der Kälte, des Brennens und des Schmerzes bemerkbar macht. Dieser Reizung folgt eine verhältnismäßig starke Hypästhesie, die bei der lokalen Schmerzbetäubung durch Kälte unterstützend wirken kann. Kipiani und Alexander<sup>1)</sup> haben durch Einwirkung von Ätherdämpfen auf die Haut eine deutliche Trennung der verschiedenen Sensibilitätsarten der Haut feststellen können. Die Tastempfindlichkeit bleibt zu einer Zeit ungeändert, wo die Schmerzempfindung schon deutlich abnimmt und die Wärmeempfindung gesteigert erscheint.

e) **Vegetatives Nervensystem.** Die Beeinflussung gewisser Teile des vegetativen Nervensystems durch den Äther werden an anderer Stelle abgehandelt (Vasomotion, Vagus- und Sympathicuseinfluß auf Kreislauf und Atmung).

Bert<sup>2)</sup>, Krukenberg<sup>3)</sup> und Keller<sup>4)</sup> geben übereinstimmend an, daß die Äthernarkose beim Chamäleon ein Erbleichen der Haut hervorruft, im Gegensatz zur Chloroformnarkose, die eine Schwarzfärbung der Haut herbeiführt. Bei direkter Betupfung der Haut wird auch durch Äther eine Schwarzfärbung erzeugt. Wie dieses gegensätzliche Verhalten zu erklären ist, läßt sich aus den Arbeiten der genannten Forscher nicht entnehmen. Man kann nur die Vermutung aussprechen, daß es sich um eine Dosierungsfrage handeln könnte oder um einen Einfluß der Asphyxie, die bei starken Ätherkonzentrationen eintreten kann. Letzterer Annahme scheint sich auch Babak<sup>5)</sup> zuzuneigen, der an Forellenembryonen den Einfluß der Äthernarkose auf die Chromatophoren untersuchte. Er sah im Anfang der Narkose Erbleichen auftreten, das stark zunahm, wenn die Atmung schnell gelähmt wurde. An und für sich schien die Äthernarkose die Ausdehnung der Chromatophoren zu begünstigen.

Auch die Arbeit Stübels<sup>6)</sup> sei hier erwähnt, der zeigte, daß die rhythmischen Kontraktionen des Dorsalgefäßes des Regenwurms durch Äther beeinflusst werden. Diese Kontraktionen treiben das Blut von hinten nach vorn. Durch Äther werden sie verlangsamt, ihr Rhythmus und der ganze Lauf der Peristaltik gestört, die Richtung der peristaltischen Welle umgekehrt und schließlich jede Bewegung unterdrückt. Die Bewegungen dieses Gefäßes unterstehen einem autonomen Gefäßsystem, das also durch Äther gelähmt wird.

Auch an anderen Organen mit glatter Muskulatur werden ähnliche Erscheinungen unter dem Einfluß des Äthers gefunden. Hofmeister und Schütz<sup>7)</sup> setzten den in der feuchten Kammer aufgehängten Magen des Hundes Ätherdämpfen aus und sahen die automatischen Bewegungen alsbald verschwinden. Die Muskelzellen selbst waren bei bestimmten Graden der Vergiftung noch deutlich erregbar, die Fortleitung des elektrischen Reizes aber durch die sonst

<sup>1)</sup> V. Kipiani u. M. Alexander, *La rév. psychol.* **1**, 105 (1908).

<sup>2)</sup> P. Bert, *Compt. rend. de l'Acad. des Sc.* **81**, 938 (1876).

<sup>3)</sup> Fr. W. Krukenberg, *Vgl. phys. Studien.* Heidelberg 1881.

<sup>4)</sup> R. Keller, *Arch. f. d. ges. Physiol.* **61**, 136 (1895).

<sup>5)</sup> E. Babak, *Biologické Listy II*, 1913. Autoreferat im *Bioch. Zentralbl.* **15**, Nr. 2827 (1913).

<sup>6)</sup> H. Stübel, *Arch. f. d. ges. Physiol.* **129**, 1 (1909).

<sup>7)</sup> Fr. Hofmeister u. E. Schütz, *Arch. f. experim. Pathol. u. Pharmakol.* **20**, 1 (1886).



leicht erregbaren vegetativen Nervenbahnen, die den ausgebreiteten Charakter der Kontraktionen bedingen, war nicht mehr möglich.

Die gleiche Wirkung, die Schütz am isolierten Hundemagen beobachtete, konnte Mangold<sup>1)</sup> am Muskelmagen der Hühner und Tauben in der Äthernarkose beobachten. Die einzelnen Kontraktionen werden kleiner, langsamer und hören schließlich gänzlich auf. Die Erholung geht sehr schnell vonstatten und selten hält die Verlangsamung des Rhythmus längere Zeit an. Die Aufhebung der Kontraktionen tritt schon ein, bevor eine vollkommen sensible und motorische Lähmung vorhanden war; wenigstens waren durch Kneifen der Haut manchmal noch reflektorische Beinbewegungen zustande gekommen. Die Erregbarkeit des Magens vom Vagus aus ist während der Äthernarkose völlig geschwunden. Auch die des Auerbachschen Plexus scheint erloschen, da seine elektrische Reizung an den Stellen, von denen aus seine Erregung sonst eine Reihe rhythmischer Kontraktionen auslöst, höchstens lokale, langsame, einmalige Zusammenziehung bedingt. Mittels des Röntgenverfahrens untersuchten Baron und Barsony<sup>2)</sup> die motorischen Magenfunktionen beim Hunde und fanden sie in der Äthernarkose im Gegensatz zur Chloroformbetäubung nicht gestört.

Frouin<sup>3)</sup> zeigte, daß durch Eingabe von 20 ccm Ätherwasser in eine Darmschlinge des Hundes in den höher gelegenen Schlingen reflektorisch Sekretion erzeugt wird.

**f) Kreislauf. Herz und Gefäße.** Die überaus zahlreichen Untersuchungen über die Wirkungen des Äthers auf den Kreislauf sind in ihren Ergebnissen insofern verhältnismäßig eindeutig, da sie zeigen, daß die Schädigungen äußerst gering sind, ja daß sogar bei passender Dosierung der Kreislauf in förderndem Sinne beeinflusst wird.

Bei Hühnerembryonen beobachtete Pickering<sup>4)</sup> eine Steigerung der Herz-tätigkeit, erst in sehr hohen Gaben trat eine Lähmung ein. Die Wirkung auf das ganglienlose Daphnienherz unter Einwirkung des Äthers wurde von Bandler<sup>5)</sup> untersucht, der eine Verlangsamung der Schlagfolge und Unregelmäßigkeiten feststellte. Doch waren die Dosen zweifellos zu groß (3 Tropfen Äther mit 6—8 Tropfen Wasser vermischt). Beresin<sup>6)</sup> fand zwar keine Erregung und Steigerung der Tätigkeit des isolierten Fischherzens, aber er betont, daß der Äther im Gegensatz zum Chloroform erst nach längerer Einwirkung eine geringe Verminderung der Amplitudengröße des Herzschlages und Verlangsamung des Rhythmus hervorruft. Am isolierten, mit Ringerlösung durchspülten Schildkrötenherz beobachtete Vernon<sup>7)</sup> eine Verminderung der Kontraktionsamplitude, die mit der Konzentration des Äthers ungefähr proportional abnahm. Die Erholung durch giftfreie Ringerlösung war unabhängig von der vorher verwandten Konzentration. Nach der Ansicht Vernons tritt der Äther, ebenso wie Chloroform und Alkohol in Beziehung zu den kolloidalen Lipoiden oder anderen Zellbestandteilen, mit denen er molekulare, jedoch sehr lockere Bindungen eingeht. Am Limulus untersuchten Carlson<sup>8)</sup> und

<sup>1)</sup> E. Mangold, Arch. f. d. ges. Physiol. **111**, 163 (1906).

<sup>2)</sup> A. Baron u. Th. Barsony, Arch. f. d. ges. Physiol. **158**, 464 (1914).

<sup>3)</sup> A. Frouin, Compt. rend. de la soc. de biol. **56**, 461 (1904).

<sup>4)</sup> J. W. Pickering, Journ. of Physiol. **14**, 383 (1893).

<sup>5)</sup> V. Bandler, Arch. f. experim. Pathol. u. Pharmakol. **34**, 392 (1894).

<sup>6)</sup> W. J. Beresin, Arch. f. d. ges. Physiol. **150**, 549 (1913).

<sup>7)</sup> H. M. Vernon, Journ. of Physiol. **41**, 194 (1910).

<sup>8)</sup> A. J. Carlson, Amer. Journ. of Physiol. **17**, 177 (1906).

Meek<sup>1)</sup> neben einer großen Reihe anderer Substanzen die Wirkungen des Äthers auf das Herz, bei dem die motorischen Ganglien, Nerv und Muskeln einer getrennten Untersuchung zugänglich sind. Äther lähmte zunächst die Ganglienzellen, dann die motorischen Nerven und zuletzt die Muskeln selbst. Auch Mathews<sup>2)</sup> stellte seine Untersuchungen am Limulusherzen an. Er isolierte das Herzganglion und ließ es mit einem Stück Muskulatur zur Registrierung im Zusammenhang. In einer reinen Wasserstoffatmosphäre zeigte sich zunächst eine Zunahme der Schlagzahl und Amplitude, dann eine allmähliche Verlangsamung und Verminderung der Schlaghöhe. Wird jetzt mit Äther beladener Wasserstoff zugeführt, so kommt es zu einer Vergrößerung des Tonus, der Schlaghöhe und Zahl. Erst dann folgt eine Lähmung. Beim Ersatz des Äthers durch reinen Wasserstoff sieht man wiederum Erregungserscheinungen eintreten und dann wiederum Rückkehr zum früheren Zustande. Aus diesen viel zu wenig beachteten Versuchen an einem fakultativ anaëroben Objekt ergibt sich, daß eine bestimmte Konzentration des Äthers Erregung der motorischen Ganglienzellen und später bei längerer Wirkung eine Lähmung hervorbringt. Da diese Vorgänge, Erregung, Lähmung und Erholung in einer reinen Wasserstoffatmosphäre sich abspielen und sich ebenso zeigen, wie bei Anwesenheit von Sauerstoff, so sind diese Versuche nicht nur für die Pharmakologie des Äthers, sondern auch für die Theorie der Narkose von größter Bedeutung (Erholung ohne Sauerstoff).

Dieballe<sup>3)</sup> und Zoepfel<sup>4)</sup> fanden in ihren bekannten Untersuchungen der Wirkung des Äthers auf das nach Williams isolierte Froschherz, daß die lähmenden Konzentrationen sehr hohe sind, sodaß der Äther 36 mal weniger giftig ist als das Chloroform. Eine Ätherkochsalzlösung von 0,235% war ohne jeden Einfluß, 0,47% bewirkte eine Verkleinerung der Amplitude und 2,84% brachte das Herz in 2½ Stunden zum Stillstand. Nach Hahn<sup>5)</sup> steigerte 0,15—0,25% Äther in Kalbsserum Blut oder Ringerlösung die Schlagfrequenz des nach dem Kroneckerschen Verfahren isolierten Froschherzens, 2% Lösungen machen das Herz pulslos, es bleibt aber direkt reizbar. Sehr eingehend hat neuerdings Sarter<sup>6)</sup> den Einfluß des Äthers auf das isolierte Froschherz untersucht. 0,05—0,1% Äther-Ringerlösungen rufen am Williamsschen und Straubschen Präparat eine Erhöhung der Kontraktionsgröße und der vom Herzen ausgeworfenen Flüssigkeitsmengen hervor, während die Frequenz unbeeinflusst bleibt. Höhere Konzentrationen als 0,5% schädigen das Herz, da die Amplitude und die Schlagzahl vermindert werden. Nachherige Durchspülung durch giftfreie Ringerlösung erhöht aber in vielen Fällen die Pulsgröße über das ursprüngliche Maß. Gewöhnung an größere Gaben ist möglich. Ein geschädigtes Herz wird selbst durch die kleinsten Äthermengen ungünstig beeinflusst, jedoch werden Arrhythmien durch Äther aufgehoben. Der tätigkeitsteigernde Einfluß des Äthers auf das Froschherz zeigt sich auch dadurch, daß es im ganzen Kreislauf gelassen nach Injektion verhältnismäßig großer Äthergaben eine Verstärkung der Systolen über das ursprüngliche Maß aufwies. Da sich hierbei die Konzentration des Äthers im Blut nicht feststellen ließ, so ist anzunehmen, daß sie denen entsprachen, die am isolierten Herzen die Tätigkeit steigerten.

<sup>1)</sup> W. J. Meek, Amer. Journ. of Physiol. **21**, 230 (1908).

<sup>2)</sup> A. P. Mathews, Journ. of pharmacol. a. exp. therapeut. **2**, 231<sup>7</sup> (1910).

<sup>3)</sup> G. Dieballe, Arch. f. experim. Pathol. u. Pharmacol. **34**, 137 (1894).

<sup>4)</sup> R. Zoepfel, Arch. f. experim. Pathol. u. Pharmacol. **49**, 89 (1903).

<sup>5)</sup> A. Hahn, Arch. f. (Anat. u.) Physiol. Suppl. 1910. 199.

<sup>6)</sup> U. Sarter, Inaug.-Diss. München 1915.

Dreyer<sup>1)</sup> beobachtete, daß durch 1% Äther-Ringerlösungen der Herzmuskel des Frosches seine spezifischen Eigenschaften verliere, da sich nunmehr durch Reizung eine echte tetanische Kontraktion hervorrufen lasse.

Am Warmblüterherzen fand Bock<sup>2)</sup> mit seinem Verfahren der Herzisolierung am Kaninchen, daß trotz langdauernder Zufuhr bedeutender Ätherkonzentrationen kein oder nur ein geringes Sinken des Druckes vorhanden ist, der beim Fortlassen des Äthers sofort wieder die ursprüngliche Höhe erreicht.

Dauer der Einatmung	Druck vor der Einatmung	Druck am Schlusse der Einatmung	Sinken des Druckes um
5'	101 mm/Hg	101 mm/Hg	0 mm/Hg
5'	70 mm/Hg	64 mm/Hg	6 mm/Hg
5'	110 mm/Hg	104 mm/Hg	6 mm/Hg

Am Langendorffschen Herzpräparat bewirkt der Äther in Locke-Lösung nach Tunicliffe und Rosenheim<sup>3)</sup> in einer Konzentration von 0,02% leichte, schnell vorübergehende Unregelmäßigkeit. Loeb<sup>4)</sup>, der das nach Langendorff isolierte Herz mit einer Blutkochsalzlösung durchströmte, fand als kleinste schädigende Konzentration 0,133% und als kleinste tödliche 1,7% Äther. Derouaux<sup>5)</sup> konnte am Langendorffschen Herzpräparat niemals eine Tätigkeitssteigerung unter Äther feststellen, sondern von bestimmten Konzentrationen an, eine Schädigung, Verkleinerung der Amplitude und Verlangsamung. Mac William<sup>6)</sup> untersuchte das Herz im ganzen Tier, indem er neben dem Blutdruck die Kontraktionen des Vorhofs und der Kammer des Katzenherzens aufzeichnete. Beim Erlöschen des Kornealreflexes war eine Herzschildigung nicht vorhanden, wenn auch der Blutdruck infolge beginnender Lähmung des vasomotorischen Zentrums schon eine Senkung zeigte. Schramm, Storm van Leeuwen und van der Made<sup>7)</sup> untersuchten die Wirkungen des Äthers auf das nach Starling isolierte Katzenherz. Es gelang nicht, das Herz zum Stillstand zu bringen, selbst wenn die den Lungen zugeführte Luft durch Äther hindurchstrich. Bei einem Äthergehalt des Blutes von 0,075 bis 0,16% zeigte das Herz eine geringe Dilatation, aber keine Unregelmäßigkeit, der Blutdruck blieb normal und das Zeitvolumen sank kaum ab. Bei einem Äthergehalt des Blutes bis 0,216% sank der Druck schon um ein Geringes und das Zeitvolumen um 10%. Das Herz wies eine geringe Dilatation auf, schlug aber regelmäßig. Bei einem Äthergehalt bis 0,39% war die Schädigung schon deutlich ausgeprägt, da die Herzarbeit auf weniger als die Hälfte zurückgegangen war. Der Druck sank und das Zeitvolumen fiel auf die Hälfte des ursprünglichen Wertes ab. Da der Äthergehalt des Blutes bei einem Tier, das durch Äther getötet wird, 0,16% beträgt, so ist die Herzschildigung selbst bei Atemstillstand eine höchst geringe. Sarter<sup>8)</sup> untersuchte auch am Säugetierherzen den Einfluß kleiner Ätherkonzentrationen, aber hier gelang es ihm im Gegensatz zum Kaltblüterherzen nicht, eine Besserung der Herztätigkeit fest-

<sup>1)</sup> C. Dreyer, Inaug.-Diss. Gießen 1906. ¶

<sup>2)</sup> J. Bock, Arch. f. experim. Pathol. u. Pharmakol. **41**, 151 (1891).

<sup>3)</sup> F. W. Tunicliffe, u. O. Rosenheim, Journ. of Physiol. **29**, 15 (1903).

<sup>4)</sup> O. Loeb, Arch. f. experim. Pathol. u. Pharmakol. **51**, 64 (1904).

<sup>5)</sup> J. Derouaux, Arch. int. de pharm. et de théor. **19**, 63 (1909).

<sup>6)</sup> J. A. Mac William, Brit. med. Journ. II, 831, 890, 948 (1890).

<sup>7)</sup> P. Schramm, W. Storm van Leeuwen u. M. van der Made, Arch. f. d. ges. Physiol. **165**, 123 (1916).

<sup>8)</sup> U. Sarter, Inaug.-Diss. München 1915.



zustellen; 0,01—0,03% waren unwirksam, größere Konzentrationen verminderten Frequenz und Schlagfolge trotz besserer Durchblutung der Koronargefäße, die Loeb im übrigen nur bei schädigenden Konzentrationen von etwa 0,3% feststellen konnte. Absterbende, flimmernde oder durch Änderungen des Druckes, unter dem die Durchströmungsflüssigkeit durch die Kranzgefäße hindurchgeschickt wird, geschädigte Herzen sind der Giftwirkung gegenüber weniger widerstandsfähig als normale. An erstickten Herzen konnte einmal unter 3 Versuchen eine Tätigkeitssteigerung wahrgenommen werden. Gewisse Arrhythmieformen, z. B. der Alternans, ließen sich beseitigen. Auch die tätigkeitsvermindernde Wirkung des Pilocarpins und Muscarins konnte durch kleine Konzentrationen bei längerer oder bei kurz dauernder Einwirkung höherer Konzentrationen verbessert oder aufgehoben werden. So sind durch diese Untersuchungen am Warmblüterherzen gewisse Anhaltspunkte für die therapeutische Wirkung des Äthers gegeben. Vielleicht ließen sich diese Ergebnisse noch weiter stützen, wenn die Untersuchungen nicht am leerschlagenden Langendorffschen, sondern am Bock-Heringschen Präparat angestellt würden.

Anatomische Veränderungen des Herzens ließen sich nicht feststellen, auch wenn die Nieren exstirpiert worden waren (Mac Crudden<sup>1)</sup>).

Wirkung auf die Herznerven. Die reflektorische Reizung des Vagus im Anfang einer Inhalationsnarkose wurde schon beim Chloroform erwähnt. [Dieulafoy und Krishaber<sup>2)</sup>, Holmgren<sup>3)</sup>, Kratschmer<sup>4)</sup>, Dogiel<sup>5)</sup>, Knoll<sup>6)</sup>]. Im weiteren Verlauf der Äthernarkose untersuchten Fradis<sup>7)</sup> und Elfstrand<sup>8)</sup> die Wirkung des Äthers auf den Hemmungsnerven. Ersterer fand beim Kaninchen, im Gegensatz zum Frosch, daß durch Konzentrationen, die keine Schädigung des Herzens im Kreislauf bedingen, die Erregbarkeit des Vagus nicht geändert wird. Nach Elfstrand sinkt die Vaguserregbarkeit im weiteren Verlauf der Narkose, sodaß elektrische Reize, die vorher Herzstillstand hervorriefen, in dieser Beziehung unwirksam sind.

Ein Einfluß des Äthers auf den N. accelerans scheint nach Derouaux<sup>9)</sup> nicht vorhanden zu sein.

Der gesamte Kreislauf wurde zunächst durch Blutdruckversuche untersucht. Es zeigte sich fast durchgehends, daß durch Gaben, bzw. Konzentrationen, die volle Narkose hervorriefen, noch keine oder ganz geringfügige Blutdrucksenkungen im Aortensystem auftreten.

Gall<sup>10)</sup> stellte bereits 1856 fest, daß der Blutdruck in der leichten Äthernarkose eine geringe Steigerung aufweist und in der tiefsten, gewöhnlich zum Tode führenden Anästhesie einen geringen Abfall zeigt. Nach Fairlie<sup>11)</sup> findet sich anfangs immer ein leichter Anstieg des Blutdrucks. Andere Untersucher scheinen der anfänglichen Steigerung keine Aufmerksamkeit geschenkt zu haben

<sup>1)</sup> F. Mac Crudden, Arch. f. experim. Pathol. u. Pharmakol. **68**, 160 (1912).

<sup>2)</sup> Dieulafoy u. Krishaber, Gaz. d. hôp. **55**, 214 (1869).

<sup>3)</sup> Fr. Holmgren, Upsala Läkär. Förhandl. **2**, 134 (1867).

<sup>4)</sup> F. Kratschmer, Sitzungsber. d. Wiener Akad. **62**, III, zit. nach R. Heinz, Ha. db. d. experim. Pathol. u. Pharmakol. Jena 1906.

<sup>5)</sup> J. Dogiel, Arch. f. (Anat. u.) Physiol. (1866) 231, 415.

<sup>6)</sup> Ph. Knoll, Sitzungsber. d. Wiener Akad. d. Wiss. **78**, III, Juli 1878.

<sup>7)</sup> Sch. Fradis, Inaug.-Diss. Bern 1916.

<sup>8)</sup> M. Elfstrand, Arch. f. experim. Pathol. u. Pharmakol. **43**, 435 (1900).

<sup>9)</sup> J. Derouaux, Arch. internat. de pharm. et de théor. **19**, 63 (1909).

<sup>10)</sup> Gall, Diss. Tübingen 1856.

<sup>11)</sup> H. P. Fairlie, Practitioner **86**, 265 (1911).

[Spencer<sup>1)</sup>, Witte<sup>2)</sup>, Storm van Leeuwen<sup>3)</sup>]. Deutlich wird die Blutdrucksteigerung mit gleichzeitiger Pulsbeschleunigung, wenn der Äther nicht, wie in den eben angeführten Versuchen per inhalationem, sondern subcutan appliziert wird (Derouaux<sup>4)</sup>). Da sich aber eine unspezifische, reflektorische Reizung des Vasomotorenzentrums ebensowenig ausschließen läßt wie bei der Darreichung per inhalationem, so injizierte Derouaux Äther-Lockelösung unmittelbar in die Vena jugularis und in die Carotis seiner Versuchshunde. Er konnte dabei regelmäßig eine Steigerung des arteriellen Druckes nachweisen, meistens nachdem eine kurze Senkung vorangegangen war. Derouaux zeigte in weiteren Versuchen, daß während der Steigerung des Aortendruckes die Organe des Splanchnicusgebietes eine Abnahme ihres Volumens aufweisen, wäh-

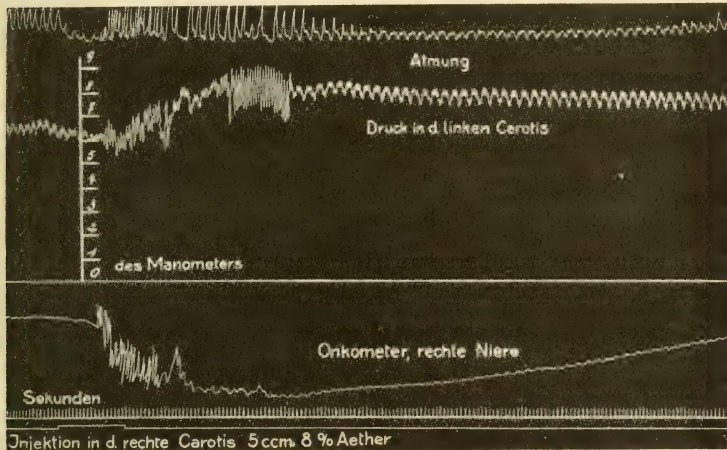


Abb. 10. Wirkung des Äthers auf Blutdruck, Blutfüllung der Niere und Atmung nach Derouaux.

rend die Gliedmaßen an Umfang zunehmen. Da nach der Durchschneidung der Nerven der Niere die Volumenabnahme ausbleibt, so schließt der Forscher wohl mit Recht, daß die Blutdrucksteigerung von einer durch Reizung des vasomotorischen Zentrums bedingten Vasokonstriktion im Splanchnicusgebiet abhängig sei. Als weiterer Beweis für die Erregung des vasomotorischen Zentrums führt Derouaux an, daß die Blutdrucksteigerung nach Durchschneidung des Rückenmarks ausbleibt. Daß große Gaben intravenös, subcutan und intraarteriell verabreicht oder hohe Konzentrationen per inhalationem zugeführt, eine Senkung des Blutdrucks durch Lähmung des vasomotorischen Zentrums und wahrscheinlich auch durch Schädigung des Herzens bedingen, ist durch

<sup>1)</sup> J. Spencer, Arch. f. experim. Pathol. u. Pharmakol. **33**, 407 (1894).

<sup>2)</sup> F. Witte, Inaug.-Diss: Göttingen 1898.

<sup>3)</sup> W. Storm van Leeuwen, Arch. f. d. ges. Physiol. **165**, 123 (1916); zusammen mit P. Schramm u. M. van der Made.

<sup>4)</sup> J. Derouaux, l. c.

Versuche von Derouaux, sowie Githgens und Meltzer<sup>1)</sup> u. a. beobachtet worden. Bei Eintritt der Narkose und während einer chirurgisch ausreichenden Anästhesie ist der Aortendruck nicht wesentlich verändert, was sich aus den Versuchen von Witte<sup>2)</sup> und Spencer<sup>3)</sup> ergibt. Auch die Angaben von Cushny<sup>4)</sup>, Waller und Symes<sup>5)</sup>, Embley<sup>6)</sup> u. a. zeigen die verhältnismäßige Unschädlichkeit des Äthers für das Herz und den Kreislauf im ganzen, besonders im Vergleich zum Chloroform.

Sehr eingehend hat sich Storm van Leeuwen<sup>7)</sup> mit der Möglichkeit einer Kreislaufschädigung durch Äther beschäftigt. Die Ergebnisse gehen dahin, daß bei einem Äthergehalt des Blutes von 0,13—0,14% der Aortendruck bis auf  $\frac{3}{4}$  des ursprünglichen Wertes heruntergeht. Diese Senkung wird durch Beeinflussung des vasomotorischen Zentrums (angehlich auch des Vagus), kaum aber durch Herzschiädigung bedingt. Erhebliche Schädigungen des Kreislaufs sind bei 0,17% Äthergehalt des Blutes festzustellen, der bei totnarkotisierten Tieren zu finden ist.

Zusammenfassend ist also zu sagen, daß die anfängliche Blutdrucksteigerung nach passenden Gaben im wesentlichen auf eine zentralbedingte Verengung im Splanchnicusgebiet zurückgeführt werden kann, die trotz Erweiterung im Koronargebiet, [Sarter<sup>8)</sup>] im Gehirn, in den Hautgefäßen [Derouaux<sup>9)</sup>] und den Lungen [Langlois und Debouis<sup>10)</sup>] den Gesamtquerschnitt der arteriellen Blutbahn verkleinert. Auf diese Weise wird der Blutumlauf besonders in den erweiterten Gefäßgebieten außerordentlich verstärkt. Langlois und Debouis fanden in den Lungen eine Beschleunigung des Blutumlaufs um 44%. Die spätere Senkung des Blutdrucks kommt zum größten Teil durch eine zentrale Lähmung des vasomotorischen Zentrums zustande, durch die besonders das Splanchnicusgebiet erweitert wird. Dies geht auch aus den Versuchen von Pick<sup>11)</sup> hervor, der beim Absinken des Blutdrucks eine Steigerung der Ausflußgeschwindigkeit aus den Venen des Splanchnicusgebietes beobachtete. Das Herz scheint an dem Sinken des Blutdruckes kaum beteiligt zu sein.

Über den Grad der Lähmung des vasomotorischen Zentrums geben die Versuche von Cathcart und Clark<sup>12)</sup> Aufschluß. Sie zeigen, daß durch Beimischung von 12—16% Kohlensäure zur Einatemungsluft künstlich geatmeter Kaninchen nur in leichter Narkose eine Blutdrucksteigerung und Pulsverlangsamung entsteht, in tiefer Narkose aber keinerlei Wirkung der Kohlensäure auf das vasomotorische Zentrum wahrzunehmen ist.

Eine periphere Beeinflussung der Gefäße durch unmittelbare Wirkung auf ihre Muskulatur oder ihr autonomes Nervensystem ist für die Gaben und Konzentrationen, die bei der tiefen Narkose in Betracht kommen, möglich. Versuche am Lären-Trendelenburgschen Präparat und am Splanchnicuspräparat von Fröhlich ergeben nach Mennicke<sup>13)</sup>, daß Ätherlösungen von

<sup>1)</sup> T. S. Githgens u. S. J. Meltzer, Proc. of soc. exp. biol. a. med. **9**, 27.

<sup>2)</sup> F. Witte, l. c. S. 239.

<sup>3)</sup> J. Spencer, l. c. S. 239.

<sup>4)</sup> A. R. Cushny, Zt. f. Biol. **28**, 365 (1891).

<sup>5)</sup> A. D. Waller u. W. L. Symes, Quart. Journ. of exp. Physiol. **3**, 114 (1910).

<sup>6)</sup> E. H. Embley, Bioch. Journ. **5**, 19 (1910).

<sup>7)</sup> W. Storm van Leeuwen, l. c. S. 239.

<sup>8)</sup> U. Sarter, Inaug.-Diss. München 1915.

<sup>9)</sup> J. Derouaux, l. c. S. 239.

<sup>10)</sup> J. P. Langlois u. G. Debouis, Compt. rend. de l'Acad. d. Sc. **155**, 1107 (1912).

<sup>11)</sup> Fr. Pick, Arch. f. experim. Pathol. u. Pharmakol. **42**, 399 (1899).

<sup>12)</sup> E. P. Cathcart u. G. H. Clark, Journ. of Physiol. **47**, 392 (1913).

<sup>13)</sup> R. Mennicke, Inaug.-Diss. Halle 1920.



0,01 bis etwa 3,8% die Gefäße erweitern. Da bei der Äthernarkose im Blut etwa 0,12% Äther gefunden werden, so können die von Mennicke gefundenen Konzentrationen sehr wohl eine Gefäßerweiterung peripherer Art hervorbringen, selbst wenn man annehmen muß, daß die Konzentrationen des Äthers im Blut höher sein müßten, um gleiche Wirkungen zu erzielen. Das Maximum der Gefäßerweiterungen am Frosch wird durch 2—3% Äther-Ringerlösung erzeugt. Bei sehr starken Ätherlösungen, 6—8% tritt eine Verengung der Gefäße ein, die aber im Gegensatz zur Vasodilatation nicht reversibel ist und mit einer anatomischen Veränderung einhergeht.

g) **Atmung.** Die Wirkung des Äthers auf die Atmung wird als eine im allgemeinen der des Chloroforms gleiche oder ähnliche geschildert, natürlich mit dem Unterschied, daß der Grad der Wirkung wesentlich geringer ist. Bei Einfuhr des Äthers per inhalationem tritt in Versuchen an Kaninchen und Katzen bei den ersten Atemzügen ein expiratorischer Stillstand ein, der schon bei Besprechung des Chloroforms als Holmgren-Kratschmerscher Reflex beschreiben wurde. Beim Menschen kann er willkürlich unterdrückt werden. Gleichzeitig kommt es zu einem krampfartigen Glottisverschluß und Verengung der Bronchien, die durch einen Trigemini-Vagus-Reflex bedingt sind. Nach dem expiratorischen Stillstand treten oberflächliche und beschleunigte Atemzüge auf, unter Tieferstellung des Zwerchfells (Inspirationstetanus). Auch dies ist nach Knoll<sup>1)</sup> ein Vagusreflex, der nicht nur bei Kaninchen, Hunden und Katzen ausgelöst wird, sondern auch beim Menschen wenigstens andeutungsweise vorhanden ist. Alle diese Reflexe sind nicht der spezifischen Wirkung des Äthers zuzuschreiben, sondern beruhen auf sensibler Reizung durch alle reizenden Dämpfe und lassen sich durch vorsichtige Zuführung von nicht zu hohen Konzentrationen bis zu einem gewissen Grade vermeiden.

Nunmehr folgen tiefere und beschleunigte Atemzüge, so daß das Atemvolumen vergrößert ist, was nach Knoll, Cushny<sup>2)</sup> u. a. auf eine Erregung des Atemzentrums zurückgeführt wird. Bei weiterer Fortführung der Äthernarkose, besonders mit hohen Konzentrationen, kommt es zu einer Verflachung und Verlangsamung der Atmung, bis sie schließlich vollkommen erlischt. Diese Veränderungen der Atmung sind durch eine fortschreitende Lähmung des Atemzentrums zu erklären (Knoll u. a.). Beim Kaninchen ist dies bei einem Gehalt der Inspirationsluft von 10,6% erreicht [Ritschel und Stange<sup>3)</sup>] und bei einem Äthergehalt des Blutes von 0,17% [Storm van Leeuwen<sup>4)</sup>].

Meyer<sup>5)</sup> hat die unter Ätherwirkung auftretende Hyperpnoë beim Menschen genauer untersucht. Bei Einatmung von 5% Äther in der Inspirationsluft tritt eine Steigerung der Atmung von 35% auf. Bei Einatmung von 10% Äther kommt es allerdings zu einer Einschränkung des Atemvolumens, auch wenn die Einatmung des Narkoticums verhältnismäßig kurze Zeit fortgeführt wird.

h) **Drüsen.** Die Wirkung des Äthers auf die Leber ist gering. Zwar behaupten Rathéry und Saison<sup>6)</sup> inkonstante Veränderungen nach langdauernder Äthereinatmung gesehen zu haben, bestehend in Hyperämie und Protoplasmacytolyse, wenn auch fettige Degeneration niemals festzustellen war. Andere Forscher jedoch konnten irgendwelche anatomischen Veränderun-

<sup>1)</sup> Ph. Knoll, Wiener Sitzungsber. **74**, III, 233 (1876); **75**, III, 223 (1877).

<sup>2)</sup> A. Cushny, l. c. S. 240.

<sup>3)</sup> W. Ritschel u. O. Stange, Arch. internat. de pharm. et de théér. **23**, 101 (1918).

<sup>4)</sup> W. Storm van Leeuwen, l. c. S. 239.

<sup>5)</sup> A. L. Meyer, Journ. of Physiol. **48**, 47.

<sup>6)</sup> F. Rathéry u. M. Saison, Compt. rend. de la soc. de biol. **67**, 671 (1909).

gen nicht nachweisen. So fand Leppmann<sup>1)</sup> keine wesentlichen Fetteinlagerungen in der Leber nach Inhalationsnarkose mit Äther und Selbach<sup>2)</sup> stellte fest, daß sich Kaninchen und Hunde auch nach längere Zeit durchgeführten und viele Tage wiederholten Ätherinhalationen rasch erholen und bei der Sektion keinerlei degenerative Prozesse erkennen lassen. Auch subkutane Ätherinjektionen ergaben das gleiche. Möglicherweise sind Katzen empfindlicher, da bei diesen Tieren angeblich fettige Degeneration, wenn auch nur leichtesten Grades feststellbar war. Doyon und Gautier<sup>3)</sup> finden nach Ätherzufuhr den Urobilingehalt des Blutes im Gegensatz zu Beobachtungen bei Chloroform nicht vermehrt und schließen daraus auf eine ungeschädigte Funktionsfähigkeit der Leber. Joannovics und Pick<sup>4)</sup> geben auf Grund der Feststellung der Hübl'schen Jodzahl, die einen Anhaltspunkt für die Größe der oxydativen Vorgänge in der Leber gibt, an, daß die Oxydation unter der Wirkung des Äthers vermindert ist.

Auch die Nebennieren bleiben frei von allen funktionellen und anatomischen Veränderungen. Gegenteiligen Behauptungen von Schur und Wiesel<sup>5)</sup> scheint die Beweiskraft zu fehlen (vgl. darüber die entsprechenden Angaben bei Chloroform).

Auch die Nieren bleiben nach langdauernden Äthernarkosen im allgemeinen vollständig frei von Schädigungen (Leppmann<sup>6)</sup>, Selbach<sup>7)</sup>). Fueter<sup>8)</sup> konnte niemals Eiweiß oder Nierenbestandteile im Urin des Hundes nachweisen, eine Erfahrung, die beim Menschen vielfach bestätigt worden ist. Nur Stokvis<sup>9)</sup> behauptet, daß auch nach der Äthernarkose beim Menschen Albuminurie und Ausscheidung von Zylindern auftritt, die von der Menge des eingeatmeten Narkoticums und der Dauer der Narkose abhängig sei. Wie diese fast allen anderen Angaben widersprechende Beobachtung zu erklären ist, kann nicht angegeben werden, jedenfalls trifft sie in ihrer Allgemeinheit keinesfalls zu. Die Funktion der Niere wird durch Äther wie durch jedes andere Narkoticum insofern beeinflußt, als die Harnmenge deutlich vermindert wird (Ginsberg<sup>10)</sup>). Nach Frey<sup>11)</sup> wird fast nur die Wasserdurese gehindert. Diese Ergebnisse wurden von Hawk im allgemeinen bestätigt. Bei 3 Hunden, die einer 10–12 stündigen Äthernarkose unterworfen wurden, zeigte sich eine Verringerung der Harnmenge während der Narkose. Im Anfang allerdings wurde noch verhältnismäßig reichlich Urin abgesondert. Nach Beendigung der Narkose tritt alsbald eine vermehrte Harnbildung ein. Die während und nach der Äthernarkose auftretende Glykosurie [Seelig<sup>13)</sup>] ist der Ausdruck einer Kohlenhydrat-Stoffwechselstörung, aber nicht die Folge einer Nierenschädigung. Nach Miller und Cabot<sup>14)</sup> ist die Ausscheidung des Phenolsulphotaleins im Anschluß an eine Äthernarkose vermindert, und zwar um so stärker, je länger

<sup>1)</sup> F. Leppmann, Mitt. a. d. Grenzgeb. d. Med. u. Chir. **4**, 21 (1898).

<sup>2)</sup> W. Selbach, Arch. f. experim. Pathol. u. Pharmakol. **35**, 1 (1894).

<sup>3)</sup> M. Doyon u. Cl. Gautier, Compt. rend. de la soc. de biol. **66**, 616 (1909).

<sup>4)</sup> G. Joannovics u. P. E. Pick, Arch. f. d. ges. Physiol. **140**, 327 (1911).

<sup>5)</sup> H. Schur u. J. Wiesel, Wien. kl. Wch. **21**, 247 (1908).

<sup>6)</sup> F. Leppmann, l. c.

<sup>7)</sup> W. Selbach, l. c.

<sup>8)</sup> Fueter, Dtsch. Zeitschr. f. Chir. **29**, 24 (1889).

<sup>9)</sup> B. J. Stokvis, Ges. f. Nat. e. Geneesk. Amsterdam 1893, 286.

<sup>10)</sup> W. Ginsberg, Arch. f. experim. Pathol. u. Pharmakol. **69**, 381 (1912).

<sup>11)</sup> E. Frey, Arch. f. d. ges. Physiol. **120**, 66 (1907).

<sup>12)</sup> P. B. Hawk, Arch. of intern. Med. **8**, 177 (1911).

<sup>13)</sup> A. Seelig, Arch. f. experim. Pathol. u. Pharmakol. **52**, 481 (1906).

<sup>14)</sup> R. H. Miller u. H. Cabot, Arch. of intern. Med. **15**, 396 (1909).

die Narkose gedauert hat. In manchen Fällen ist die Ausscheidung garnicht behindert, ja sogar erhöht.

i) **Quergestreifte und glatte Muskulatur.** Die Wirkung auf die quergestreifte und glatte Muskulatur ist im wesentlichen die gleiche wie die des Chloroforms. Kußmaul<sup>1)</sup> zeigte zuerst, daß Äther in entsprechend starker Gabe bei Einspritzung in eine Arterie Starre hervorruft. Von Ranke<sup>2)</sup> wurde dies bestätigt und die Beobachtung darauf zurückgeführt, daß sich klarfiltrierte Myosinlösungen unter Einwirkung von Ätherdämpfen trüben. Aus Klingenbiels<sup>3)</sup> Untersuchungen ergab sich, daß Äther eine starke Kontraktion der quergestreiften Muskulatur des Frosches und nachfolgende Erschlaffung hervorruft. Eine Bestätigung erfuhren diese Versuche durch Morgen<sup>4)</sup>. Tissot<sup>5)</sup> fand, daß sonst unerregbar gewordene Muskeln durch den chemischen Reiz des Äthers noch vorübergehend zur Zusammenziehung zu bringen waren, vorausgesetzt, daß die Einwirkung nur kurze Zeit stattfand. Aus den Versuchen Zennecks<sup>6)</sup>, Hofmanns<sup>7)</sup> und Rossis<sup>8)</sup> geht die Tatsache hervor, daß Äther hier wie jedes chemische Reizmittel wirkt. Biedermann<sup>9)</sup> zeigte, daß bei Aufhebung der Muskelerregbarkeit unter Einwirkung narkotisierender Ätherdämpfe der Demarkationsstrom erhalten bleibt und der anodische Nachstrom verstärkt wird. Winterstein<sup>10)</sup>, dessen Darstellung wir hier im wesentlichen folgen, kommt zu dem Ergebnis, daß unter Einwirkung der Narkotica, also auch des Äthers, die Muskulatur zunächst eine Steigerung der Erregbarkeit zeigt, der alsdann bei längerer Einwirkung eine Lähmung folgt. Diese Vorgänge sind reversibel. Durch hohe Konzentrationen wird chemische Starre erzeugt, die, mit Verlust der Erregbarkeit einhergehend, nicht rückgängig gemacht werden kann.

j) **Auge.** Die Wirkung des Äthers ist zum Teil keine spezifische, sondern mit der Narkose als solcher verknüpft. Die Stellung der Augäpfel, die Aufhebung des Hornhautreflexes, die Pupillenstarre auf Lichteinfall sind die üblichen Folgen jeder Narkose. Nach Trendelenburg<sup>11)</sup> und Bumke tritt im Tierversuch für gewöhnlich Mydriasis und Pupillenstarre ein, die nach Abstellung der Ätherzufuhr in Miosis und Pupillenstarre umschlägt. Nakazawa<sup>12)</sup> konnte diese Beobachtung nicht bestätigen. Beim Mensch, Hund, Katze und Kaninchen sind die Pupillen im Exzitationsstadium erweitert, die Lichtreaktion mäßig herabgesetzt. Im „Depressionsstadium“ wurden die Pupillen etwas enger und die Lichtreaktion war erloschen. Beim Menschen bestand Miosis. Beim Frosche konnte keine Änderung der Pupillenweite beobachtet werden. Nach dem Urteil der Chirurgen ist in der Äthernarkose die Pupillenweite ziemlich schwankend, so daß die Tiefe der Narkose nach ihr nicht beurteilt werden kann.

Der intraokuläre Druck wird nach Kochmann und Römer<sup>13)</sup> durch die

<sup>1)</sup> A. Kußmaul, Virchows Archiv **13**, 289 (1858).

<sup>2)</sup> H. Ranke, Zentralbl. f. d. med. Wiss. 1867, 209.

<sup>3)</sup> A. Klingenbiel, Inaug.-Diss. Halle 1887.

<sup>4)</sup> H. Morgen, Inaug.-Diss. Halle 1888.

<sup>5)</sup> J. Tissot, Arch. d. physiol. norm. et path. **6**, 860 (1894).

<sup>6)</sup> G. Zenneck, Arch. f. d. ges. Physiol. **76**, 21 (1899).

<sup>7)</sup> F. B. Hofmann, Zentralbl. f. Physiol. **23**, 299 (1910).

<sup>8)</sup> C. Rossi, Zeitschr. f. Biol. **54**, 292 (1910).

<sup>9)</sup> W. Biedermann, Sitzungsber. d. Wiener Akad. d. Wiss. **83**, III, 289 (1881), **97**, III, 84 (1888).

<sup>10)</sup> H. Winterstein, Die Narkose. Berlin 1919.

<sup>11)</sup> W. Trendelenburg u. O. Bumke, Klin. Monatsbl. f. Augenheilk. **45**, 354 (1907).

<sup>12)</sup> T. Nakazawa, Arch. f. vergl. Ophth. **1**, 20 (1910).

<sup>13)</sup> M. Kochmann u. P. Römer, Gräfe's Arch. f. Ophth. **98**, 528 (1914).



Äthernarkose im Gegensatz zur Chloroformwirkung nicht beeinflusst und der Druckanstieg nach subkonjunktivalem Kochsalzreiz, der durch die Chloroformnarkose unterdrückt wird, ist nicht verändert, sondern zeigt den gewöhnlichen Ablauf.

k) Stoffwechsel. Die Beeinflussung des Stoffwechsels durch die Äthernarkose ist als gering anzuschlagen, wenn sie auch, besonders bei längerer Dauer der Einwirkung wahrgenommen werden kann.

Durch ausgedehnte Versuchsreihen an Hunden, die sich im N-Gleichgewicht befanden, konnte Hawk<sup>1)</sup> nachweisen, daß 24—48 Stunden nach einer Äthernarkose eine Steigerung der N- und Chlorausscheidung eintritt. Nach einer halbstündigen Narkose beträgt die Steigerung 6,5%, durch langdauernde (5stündige) Anästhesie kann sich die N-Ausscheidung jedoch bis um 43,5% erhöhen. Sie ist individuellen Schwankungen unterworfen. Auch Chace<sup>2)</sup> hatte schon vor Hawk am Menschen gezeigt, daß ein vermehrter Körpersubstanzzerfall wahrscheinlich sei. Zu mindestens fand er neben der Steigerung des spezifischen Gewichts des Urins eine Zunahme der Chlorid- und Phosphatausscheidung. Der Aminosäuregehalt des Blutes ist nach der Narkose bei Hunden kaum verändert, er wird nur etwas vermindert gefunden, wenn die Äthernarkose 4 Stunden nach einer Fleischfütterung vorgenommen wird.

Ganz übereinstimmend wird eine Störung des Kohlenhydratstoffwechsels angegeben, die durch eine Hyperglykämie und Glykosurie erkennbar wird. Seelig<sup>3)</sup> und Grube<sup>4)</sup> in Bestätigung der Versuche Seeligs zeigten, daß die Ätherglykosurie der Hunde, die bisweilen beträchtliche Grade erreicht, vor allem bei fleischgefütterten Hunden auftritt. Sie läßt sich angeblich durch Sauerstoffinjektion in die Venen unterdrücken, während Grube sie für eine Folge des Temperatursturzes hält, da sie angeblich nicht zustande kommt, wenn das Absinken der Temperatur verhindert wird. Hawk<sup>5)</sup> fand nach 5 1/2-stündiger Äthernarkose bei sonst normalen Hunden 1,3—6,9% Zucker im Harn; die Glykosurie dauerte 9—27 Stunden an. Hungernde Hunde schieden höchstens 0,05% Zucker aus. Roß und Hawk<sup>6)</sup> konnten beim Hund zeigen, daß die Glykosurie weder auf Sauerstoffmangel beruhe, noch mit dem Abfall der Temperatur in Zusammenhang stehe, sie kommt nur zustande bei kohlenhydratfreier Kost und bleibt aus bei gemischter Diät.

Die Hyperglykämie nach Ätherinhalation ist schon beim Kapitel Blut besprochen worden. Es ist wohl nicht zu bezweifeln, daß die Hyperglykämie die Ursache für die Zuckerausscheidung abgibt. Sie ist nach den Versuchen von Sansum und Roodiyatt<sup>7)</sup>, sowie Fröhlich und Pollak<sup>8)</sup> auf eine Glykogenmobilisation in der Leber zurückzuführen. Die Methoden, die zu dem gleichen Ergebnis führten, waren recht verschieden. Sansum und Roodiyatt gingen in der Weise vor, daß sie Hunden zunächst Phloridzin einspritzten, wodurch der größte Teil, aber nicht die Gesamtmenge des Glykogens aus der Leber ausgeschüttet wird. Werden die Tiere nunmehr einer Äthernarkose unterworfen, so wird Extrazucker ausgeschieden. Bei Vorbehandlung der Hunde

<sup>1)</sup> P. B. Hawk, Rep. of proc. of the Amer. phys. soc. Philadelphia 2, 1903/04, Nr. 852. und Journ. of. biol. Chem. 4, 321 (1908.)

<sup>2)</sup> A. E. Chace, The Post-Graduate 19, 302 (1903), zit. nach Bioch. Ztschr. 1903/04, 1401.

<sup>3)</sup> A. Seelig, Arch. f. experim. Pathol. u. Pharmakol. 52, 481 (1905); 54, 206 (1906).

<sup>4)</sup> K. Grube, Arch. f. d. ges. Physiol. 138, 601 (1911).

<sup>5)</sup> P. B. Hawk, l. c.

<sup>6)</sup> E. L. Ross u. P. B. Hawk, Arch. f. intern. Med. 14, 778 (1914).

<sup>7)</sup> W. D. Sansum u. R. T. Roodiyatt, Journ. of biol. Chem. 21, 1 (1914).

<sup>8)</sup> A. Fröhlich u. L. Pollak, Arch. f. experim. Pathol. u. Pharmakol. 77, 265 (1914).

mit Phloridzin + Epinephrin wird das gesamte Glykogen entfernt, und unter diesen Umständen bewirkt Äthernarkose keine Zuckerausscheidung mehr. Fröhlich und Pollak konnten bei Durchspülung der Froschleber mit Ätherlösungen eine Zuckermobilisierung feststellen, während allerdings andererseits geringe Konzentrationen die Zuckermobilisierung durch Adrenalin hemmen. Von Oppermann<sup>1)</sup> wird die Hyperglykämie für einen Folgezustand der herabgesetzten Oxydationskraft angesprochen, was kaum den Tatsachen entsprechen dürfte.

Die von den verschiedensten Untersuchern festgestellte Acetonurie (Greeven<sup>2)</sup>, Becker<sup>3)</sup>, Baldwin<sup>4)</sup> wird von Arnheim<sup>5)</sup> auf eine Störung des Kohlenhydratstoffwechsels zurückgeführt, während Guttrie<sup>6)</sup> sie mit dem Fettstoffwechsel in Zusammenhang bringt.

1) **Wärmehaushalt.** Das Sinken der Körpertemperatur ist kein der Ätherwirkung eigentümlicher Vorgang. Schon 1848 haben dies Duméril und Demarquai<sup>7)</sup> festgestellt. Je länger die Narkose dauert, um so größer ist der Abfall der Eigenwärme. Er kann bei langdauernden Narkosen 10° und darüber betragen. [Bert<sup>8)</sup>]. Die Ursache des Sinkens der Temperatur ist nach Rumpf<sup>9)</sup> auf eine Verminderung der Wärmeproduktion zurückzuführen, was sich in einer Herabsetzung der Sauerstoffaufnahme und Kohlensäureabgabe ausdrückt. Der Einschränkung der Wärmeproduktion steht keine Verminderung der Wärmeabgabe gegenüber, so daß Rumpf auf eine Lähmung der zentralen Wärmeregulationsvorgänge schließt. Nikolaides und Dontas<sup>10)</sup> bewiesen dies dadurch, daß sie höhere Temperaturgrade anwenden mußten, um die Wärmepolypnoë ätherisierter Tiere hervorzurufen. Infolge der Lähmung des Wärmeregulationszentrums verhalten sich die Tiere wie poikilotherme Tiere, wie Versuche von Simpson<sup>11)</sup> am *Macacus rhesus* zeigten, der in der Äthernarkose eine Abkühlung bis auf 14° aufwies.

Es sei erwähnt, daß schon Sulzinski<sup>12)</sup> 1865 das Sinken der Eigenwärme mit der Einschränkung des Stoffwechsels in Zusammenhang brachte, aber irrümlicherweise auf eine Schädigung der roten Blutkörperchen bezog, die den Transport des Sauerstoffs angeblich nicht mehr bewerkstelligen könnten.

**Anästhesierende, toxische und tödliche Gaben** lassen sich am übersichtlichsten in Form einer (umstehenden) Tabelle zusammenstellen.

**Chronische Vergiftung.** Chronische Vergiftungen sind selten, kommen aber in manchen Ländern, z. B. Irland und Rußland vor. Es findet bei chronischem Mißbrauch des Äthers bei innerlicher Einnahme Angewöhnung statt, so daß nach Kunkel<sup>13)</sup> schließlich Gaben bis zu 10—15 g vertragen werden. Kleinere Gaben rufen zunächst ein gewisses Wärmegefühl im Magen hervor, größere machen rauschartige Erregung und Betäubung. Die Erscheinungen

1) F. Oppermann, Dtsch. Zeitschr. f. Nervenheilk. **47/48**, 590 (1913).

2) Greeven, Inaug.-Diss. Bonn 1895.

3) E. Becker, Zentralbl. f. Chir. **21**, 895 (1891).

4) H. Baldwin, Journ. of biol. Chem. **1**, 239 (1906).

5) J. Arnheim, Wiener klin. therap. Wochenschr. 1905, 43.

6) L. G. Guttrie, The Lancet 1905, 583.

7) Duméril u. Demarquai, Arch. gén. de méd. **16**, (1848), zit. nach M. Mohaupt, Inaug.-Diss. Leipzig 1899.

8) P. Bert, Compt. rend. de la soc. de biol. **35**, 241 (1883).

9) Th. Rumpf, Arch. f. d. ges. Physiol. **33**, 538 (1884).

10) R. Nikolaides u. S. Dontas, Zentralbl. f. Physiol. **25**, 192 (1911).

11) S. Simpson, Journ. of Physiol. **28**, 37 (1902).

12) M. Sulzinski, Inaug.-Diss. Dorpat 1865.

13) A. J. Kunkel, Handb. der Toxikologie. Jena 1901.

Tabelle.

Tierart	Narkotische Konzentration	Tödliche Konzentration	Untersucher
Mensch . . . . .	6,2 3,6—5,8 6,7		Bert <sup>1)</sup> Dreser <sup>2)</sup> Boothby <sup>3)</sup> Bert
Hund . . . . .	6,2 leicht 10,65 tief	7,6—19,25	" Spencer <sup>4)</sup> Snow <sup>5)</sup> Spencer Kionka <sup>6)</sup> Honigmann <sup>7)</sup> Schwinning <sup>8)</sup> Madelung <sup>9)</sup> Ritschel u. Stange <sup>10)</sup>
Katze . . . . .	3,65—4,45		"
Kaninchen . . . . .	3,6 3,19—3,62 2,1—7,9 6,8—9,7 3,6 4,5—5,0 6,0 leicht 10,0 tief	10,6	Bert " " " " " " " "
Maus . . . . .	3,9	7,44	Bert
Ratte . . . . .	3,2		Hennicke <sup>11)</sup>
Spatz . . . . .	5,48	11,41	Bert
Kaulquappen . .	0,25 0,24—0,33		Overton <sup>12)</sup> Vernon <sup>13)</sup>
Bienen u. andere Insekten, sowie Amphibien, Fundulus-embryonen . . . .	0,92		Loeb u. Wasteneys <sup>14)</sup>
Entomotraken . .	0,25		Overton
Würmer . . . . .	0,5		"
Blutegel . . . . .	1,0		Guillebeau u. Luchsinger <sup>15)</sup>
Arenicolarven . .	0,52—0,74		Lillie <sup>16)</sup>

der Trunkenheit treten schnell ein und verschwinden sehr bald. Dabei kommt es zu starkem Speichelfluß, Drücken und Brennen im Magen, Aufstoßen, schließlich zu Magen- und Darmkatarrhen. Bei alten Äthertrinkern treten ähnliche Erscheinungen auf wie nach chronischem Alkoholgenuß. Muskelschwäche, Zittern, Pulsunregelmäßigkeiten, Abmagerung und Kräfteverfall. Auch psychische Störungen, Mangel an Selbstbeherrschung, Sinken der ethischen und moralischen Werte machen sich bemerkbar. Die plötzliche Entziehung führt zu Abstinenzerscheinungen, unter denen Schlaflosigkeit obenan steht. Rückfälle sind häufig. Im Tierversuch ist der chronische Ätherismus noch nicht

<sup>1)</sup> P. Bert, *Compt. rend. de la soc. de biol.* **35**, 241 (1883); *Compt. rend. de l'Acad. des Sc.* **98**, 66, 124 (1884); **100**, 1528 (1885).

<sup>2)</sup> H. Dreser, *Arch. f. experim. Pathol. u. Pharmacol.* **37**, 375 (1896).

<sup>3)</sup> W. M. Boothby, *Journ. of Pharmacol. u. experim. Ther.* **5**, 369 (1914).

<sup>4)</sup> J. G. Spencer, *Arch. f. experim. Pathol. u. Pharmacol.* **33**, 407 (1894).

<sup>5)</sup> J. Snow, *Lond. med. gaz.* 1848, 41. — On chloroform and other anaesthetics. London 1858.

<sup>6)</sup> H. Kionka, *Arch. f. klin. Chir.* **58**, 717 (1889).

<sup>7)</sup> Fr. Honigmann, *Arch. f. klin. Chir.* **58**, 730 (1889).

<sup>8)</sup> G. Schwinning, *Inaug.-Diss. Gießen* 1904.

<sup>9)</sup> W. Madelung, *Arch. f. experim. Pathol. u. Pharmacol.* **62**, 409 (1910).

<sup>10)</sup> W. Ritschel u. O. Stange, *Arch. internat. de pharm. et de thér.* **23**, 191 (1913).

<sup>11)</sup> W. Hennicke, *Inaug.-Diss. Bonn* 1895.

<sup>12)</sup> E. Overton, *Studien über die Narkose*. Jena 1901.

<sup>13)</sup> H. M. Vernon, *Journ. of Physiol.* **47**, 15 (1913).

<sup>14)</sup> J. Loeb u. H. Wasteneys, *Bioch. Zeitschr.* **56**, 295 (1913).

<sup>15)</sup> A. Guillebeau u. B. Luchsinger, *Arch. f. d. ges. Physiol.* **28**, 1 (1882).

<sup>16)</sup> R. S. Lillie, *Amer. Journ. of Physiol.* **31**, 255 (1913).



untersucht worden. Es ist aber mit ziemlicher Sicherheit vorauszusagen, daß er ähnliche Verhältnisse darbieten wird wie der chronische Alkoholismus.

**Antagonistische Beeinflussung der Ätherwirkungen.** Durch die verschiedensten Maßnahmen ist versucht worden, die Giftwirkungen des Äthers aufzuheben. Die Lähmung des Atemzentrums und die Hypersekretion der Schleimhäute der Atemwege, sowie die übermäßige Absonderung der Speicheldrüsen waren von jeher bei der Äthernarkose die gefürchteten Vorkommnisse, die bekämpft werden sollten. Nach den Tierversuchen von Amidon<sup>1)</sup> soll die gleichzeitige oder vorherige Injektion von Atropinsulfat bei Katzen zur Folge haben, daß weit mehr Äther vertragen wird und daß selbst nach scheinbarem Erlöschen der Atmung und stark herabgesetztem Blutdruck eine Wiederherstellung möglich sei. Gleichzeitig vermag die Atropindarreichung auch die zweite Gefahr bei der Äthernarkose, nämlich die Hypersekretion zu beseitigen. Die Anregung des Atemzentrums kann in ähnlicher Weise durch Kampfer, Coffein, Strychnin hervorgebracht werden. Alle diese Eingriffe werden aber bei Überdosierung des Äthers und dadurch hervorgerufenen Schädigungen erst in zweiter Reihe in Betracht kommen. Die rein mechanische Behandlung durch Zufuhr giftfreier Luft und Entfernung des Äthers aus dem tierischen Organismus durch künstliche Atmung werden in den meisten Fällen einer akuten Äthervergiftung per inhalationem genügen, um die Tätigkeit des Atemzentrums wieder in Gang zu bringen.

Ein anderer Weg, die Giftwirkung des Äthers aufzuheben, schien unter Anlehnung an die Anschauungen H. Meyers und Overtons von dem Wesen der Narkose darin zu bestehen, daß man versuchte, durch Injektion von Emulsionen fettähnlicher Substanzen oder Lipoiden den in den Nervenzellen fixierten Äther aus diesen zu lösen. Nerking<sup>2)</sup> berichtet über wirkliche Erfolge bei Tieren, bei denen auf diese Weise die Narkose abgeschwächt werden konnte. Im Gegensatz dazu gibt Kramer<sup>3)</sup> an, daß derartige Versuche von Mißerfolg begleitet gewesen seien, da intravenöse Injektionen von 5—10% Lecithin-emulsionen keinen Einfluß auf den Eintritt der Narkose ausübten und die Erholung aus der Narkose meist langsamer vonstatten geht.

**Synergismus.** Ebenso wie beim Chloroform ist der Versuch gemacht worden, durch Kombination mit anderen Narkotica die Ätherbetäubung zu vertiefen oder den Ätherverbrauch bzw. die Konzentrationen in der Einatemungsluft zu vermindern.

Über die Mischnarkose Chloroform-Äther ist bereits beim Chloroform das Notwendige gesagt. Der Äther wurde ferner mit Morphin, Scopolamin, Morphin.-Scopolamin, Tinctura Cannabis indicae und einer Reihe von Schlafmitteln kombiniert.

Lüthi<sup>4)</sup> stellte fest, daß die zur intravenösen Narkose notwendigen Äthermengen 2 g pro kg Kaninchen betragen. Durch die vorherige Verabreichung von Morphin oder Tr. Cannabis sank die zur Narkose notwendige Äthermenge auf 1,55—0,45 g. Während die Atemtätigkeit durch Morphin sehr stark in Mitleidenschaft gezogen wurde, fand dies bei der Kombination mit Tr. Cannabis nicht statt. Auch durch die Verabreichung von Trichlorisopropylalkohol (Isopral) wurden ähnliche Ergebnisse erzielt.

<sup>1)</sup> R. W. Amidon, New York. med. Rec. 1885, 478, zit. nach J. B. Virchow-Hirsch 20, 415 (1885).

<sup>2)</sup> J. Nerking, Münch. med. Wochenschr. 1909, 1475.

<sup>3)</sup> B. Kramer, Journ. of experim. Med. 17, 206 (1913).

<sup>4)</sup> E. Lüthi, Zeitschr. f. experim. Pathol. u. Therap. 18, 171 (1916).

Über die Unterstützung der Ätherinhalationsnarkose durch Morphin hat Stange<sup>1)</sup> quantitative Untersuchungen angestellt. Während die Konzentrationen des Äthers, die der Einatemungsluft der Kaninchen beigemischt werden müssen, um eine tiefe Narkose zu erzielen, durch vorherige Injektion von Morphin nicht verringert werden, wird die leichte Narkose der Tiere (Operationsreife) durch die gleichzeitige Morphinwirkung außerordentlich vertieft; auf diese Weise gelingt es, tiefste Narkose schon durch Ätherkonzentrationen zu erzielen, die um  $\frac{1}{3}$  geringer sind als ohne Morphin. Die Narkotisierungsbreite wird dadurch im Verhältnis von 100 : 150 vergrößert.

Durch die gleichzeitige Verabreichung von Morphin-Scopolamin tritt nach den Versuchen von Ludewig<sup>2)</sup> etwas Ähnliches ein. Die Narkose erscheint von Anfang an gleich sehr tief zu sein.

Die Kombination der Äthernarkose mit Chloralhydrat und Veronal hat zwar eine Vertiefung der Narkose zur Folge, aber auch die Konzentrationen bei denen der Tod eintritt, werden bedeutend erniedrigt, so daß die Narkotisierungsbreite keine Zunahme erfährt. Dies ist aber der Fall durch Verabreichung von Paraldehyd [Barten<sup>3)</sup>].

Ob bei diesen Versuchen eine Verstärkung der narkotischen Wirkungen über das arithmetische Mittel hinaus stattgefunden hat (Potenzierung), oder nur eine einfache Additionswirkung zustande gekommen ist, läßt sich bei der verschiedenen Darreichung des Äthers per inhalationem und des Morphins, Scopolamins und der Schlafmittel subcutan andererseits nicht ohne weiteres entscheiden. Lüthi der Äther und Morphin oder Tr. Cannabis intravenös verabreichte, ist geneigt, eine Potenzierung der Wirkung anzunehmen.

Hamburger<sup>4)</sup>, der seinen Versuchstieren gleichfalls Äther und Morphin verabreichte, beobachtete, daß die Narkose noch andauerte, wenn die Ätherzufuhr unterbrochen wurde und der Äther wenigstens zum größten Teile schon vom Organismus ausgeschieden worden war. Er nimmt an, daß die Morphinverteilung durch die gleichzeitige Ätherwirkung so beeinflußt werde, daß nunmehr eine unterschwellige Gabe genügt, um allein schon eine volle Narkose zu erzielen oder zu unterhalten. Ähnliche Verhältnisse wurden von Mansfeld<sup>5)</sup> bei der Kombination Äther-Chloralhydrat beobachtet. Meltzer und Auer<sup>6)</sup> kamen bei ihren Versuchen mit Magnesiumsulfat und Äthereinatung zu folgendem Ergebnis. Während für das Kaninchen die narkotische Dosis 1,2, für den Hund 1,75—2,0 ccm einer 25% Magnesiumsulfatlösung pro kg beträgt, werden bei gleichzeitiger Ätherdarreichung schon Gaben von 0,6—0,8 narkotisch wirksam. Die zur Erzielung dieser Wirkung notwendigen Gaben des Äthers sind um 20—40% geringer als die bei reiner Äthernarkose.

## Äthylehlorid.

Chloräthyl, Monochloräthan, Kélène, Äther chloratus.  $C_2H_5Cl$ . Mol.-gewicht 64, 5. Spez.-Gew. 0,921. Schmelzpunkt  $-30^\circ$ . Klare, farblose, leicht flüchtige, eigenartig riechende, in Wasser wenig, in Weingeist und Äther (ebenso wie in Fetten) in jedem Verhältnis lösliche Flüssigkeit. Äthylehlorid verbrennt

<sup>1)</sup> O. Stange, Arch. internat. de pharm. et de théér. **23**, 461 (1913).

<sup>2)</sup> H. Ludewig, Arch. internat. de pharm. et de théér. **23**, 479 (1913).

<sup>3)</sup> O. Barten, Arch. int. de pharm. et de théér. **23**, 505 (1913).

<sup>4)</sup> St. Hamburger, Arch. f. d. ges. Physiol. **161**, 461 (1915).

<sup>5)</sup> G. Mansfeld, Arch. f. d. ges. Physiol. **156**, 444 (1915).

<sup>6)</sup> S. J. Meltzer u. J. Auer, Zentralbl. f. Physiol. **27**, 632 (1913)

mit grünesäumter Flamme. Siedepunkt 12—12,5°. Wasserlöslichkeit bei 21° und 760 mm Hg beträgt 0,678 g auf 100 ccm. Die Löslichkeit im Blut<sup>1)</sup> ist bei 38° größer als 1,3 g.

**Prüfung auf Reinheit.** Schüttelt man 5 ccm Äthylchlorid mit 5 ccm eiskaltem Wasser, so darf nach dem Absetzen das Wasser Lackmuspapier nicht röten und auf Zusatz von 1 Tropfen Silbernitratlösung nicht getrübt werden (Salzsäure). 5 ccm Äthylchlorid dürfen beim Verdunsten in einer Glasschale keinen Rückstand hinterlassen. Während des Verdunstens und nachher darf sich kein knoblauchartiger Geruch bemerkbar machen (Phosphorverbindungen). Es ist in zugeschmolzenen oder mit einem geeigneten Verschuß versehenen Glasröhren kühl und vor Licht geschützt aufzubewahren.

**Bestimmung.** Für die quantitative Bestimmung in Organen und im Blut hat Nicloux<sup>2)</sup> ein Verfahren angegeben, das darauf beruht, das Chloräthyl mit Hilfe der Quecksilberluftpumpe auszupumpen und in dem Gasgemisch nach Absorption der Kohlensäure zu verbrennen. Die sich bildende Kohlensäure ( $C_2H_5Cl + O_6 = 2H_2O + HCl + 2CO_2$ ) wird von Kalilauge absorbiert. Die Bestimmung geschieht auf gasvolumetrischem Wege. Die Verbrennung des Chloräthyls zu Kohlensäure vollzieht sich durch Explosion, nachdem Sauerstoff im Überschuß zugesetzt worden ist. Viel einfacher lassen sich die Chloräthylämpfe bestimmen, indem man nach Kochmann und Strecker<sup>3)</sup> das Chloräthylgasgemisch in einer Bunte-Bürette mit Quecksilber als Sperrflüssigkeit abmißt, das Chloräthyl durch Alkohol absorbiert, die Alkoholdämpfe mit Wasser entfernt und aus der Volumenverminderung unter Berücksichtigung der Wasserdampfmenge die Menge der Chloräthylämpfe berechnet.

**Darstellung des Chloräthyls.** Es kommen hauptsächlich 2 Verfahren in Betracht. Entweder man erhitzt Alkohol mit möglichst konzentrierter wässriger Salzsäure unter Druck auf 150° oder man leitet in ein Gemisch von einem Teil Chlorzink und zwei Teilen Alkohol Salzsäuregas bis zur Sättigung ein [ $C_2H_5OH + HCl = C_2H_5Cl + H_2O$ ]<sup>4)</sup>.

Mérat und De Lens stellten 1831 die narkotische Wirkung bei Einatmung fest. Flourens, Bibra und Harless nahmen die ersten Tierversuche vor (1847), wobei sie bei nicht vollkommener Narkose Analgesie erzielten. 1848 wandte Heyfelder das Chloräthyl am Menschen an<sup>5)</sup>.

Die Wirkung des Chloräthyls auf Eiweiß, Pflanzen und Amöben ist nicht Gegenstand der Untersuchung gewesen. Nur zwei Angaben über die Einwirkung des Narkoticums auf Bakterien von Berthélot<sup>6)</sup> und Camus<sup>7)</sup> waren zu finden. Bringt man nach Camus infizierte Hautstückchen von Tieren in Äthylchlorid, so findet man, daß die sich am Boden des Gefäßes ansammelnde Flüssig-



Abb. 11. Aufbewahrung und Anwendung des Chloräthyls. Durch die Wärme der Hand verdunstet das Narkoticum; (B) die sich bildenden Dämpfe erzeugen in A einen Überdruck, der die Flüssigkeit B durch das Rohr hinausdrückt.

<sup>1)</sup> E. H. Embley, Proc. Royal soc. London **78** B, 391 (1906).

<sup>2)</sup> M. Nicloux, Les anesthésiques généraux. Paris 1908.

<sup>3)</sup> M. Kochmann, u. W. Strecker, Bioch. Zeitschr. **43**, 410 (1912).

<sup>4)</sup> Nach O. Anselmino u. E. Gilg, Comment. z. Deutsch. Arzneibuch. Berlin 1911.

<sup>5)</sup> Zit. nach Herrenknecht, Münch. med. Wochenschr. 1907, 2421. Äthylchlorid und Chloräthylnarkose. Leipzig 1904.

<sup>6)</sup> A. Berthélot, Compt. rend. de la soc. de biol. **76**, 29 (1914).

<sup>7)</sup> L. Camus, Compt. rend. de la soc. de biol. **76**, 164 (1914).



keit, die anfänglich noch Bakterien enthielt, nach einigen Stunden steril ist. Berthélot gibt an, daß Bakterienaufschwemmungen mit Äthylchlorid angesetzt in 24—48 Stunden bei niedriger Temperatur in ihrem Wachstum gehemmt oder abgetötet werden. Bei besonders widerstandsfähigen Bakterienarten muß die Einwirkungsdauer verlängert werden.

**Wirkungen auf höhere Tiere.** A) **Örtliche Wirkung.** Chloräthyl als Flüssigkeit auf die äußere Haut oder Schleimhaut gebracht, bedingt durch die schnelle Verdunstung infolge des niedrigen Siedepunktes eine außerordentlich starke Abkühlung, die ein starkes Kältegefühl hervorruft. Wird das Chloräthyl in feinem Strahl auf die Haut gespritzt, so ist die Verdunstungskälte so hochgradig, daß das Gewebe gefriert und eine lokale Kälteanästhesie eintritt, die zur Vornahme kleiner chirurgischer Eingriffe genügt. In Selbstversuchen, bei denen bestimmte Gebiete des Armes nahe am Ellenbogen nach Anästhesierung mit Äthylchlorid auf Temperatur- und Berührungsempfindlichkeit untersucht wurden, zeigten Franz und Rüdiger<sup>1)</sup>, daß das Äthylchlorid kurze Zeit als Anästheticum, längere als Analgeticum wirkt. Es ist wahrscheinlich, daß neben der Einwirkung der niederen Temperaturgrade auch eine spezifische Wirkung des Chloräthyls stattfindet, da es fettlöslich durch die Epidermis hindurch wohl bis zu den sensiblen Nervenendigungen vordringen kann und Gros<sup>2)</sup> nachgewiesen hat, daß die zentrale Narkose hervorrufenden Substanzen bei Anwendung auf den Nerven auch lokale Anästhesie bedingen. — Gleichzeitig mit der Anästhesie tritt eine Kälteanämie auf, der eine gewisse Hyperämie und ein leichtes Gefühl von Brennen folgt.

B. **Resorption, Ausscheidung, Veränderungen des Giftes im Organismus.** Die Resorption kann von allen Körperstellen aus erfolgen: äußere Haut der Warm- und Kaltblüter, Schleimhaut des Verdauungskanal, subcutanes Bindegewebe und vor allem das respiratorische Epithel der Lungenalveolen. Beim Frosch gelingt es von der Haut aus eine so hohe Resorption zu erzielen, daß allgemeine Narkose eintritt R. König<sup>3)</sup>, Frey<sup>4)</sup> u. a.. Beim Warmblüter ist es möglich, durch Einführung des Äthylchlorids in das Rectum eine, wenn auch nur unvollständige Narkose herbeizuführen [Dupont und Gautrelet<sup>5)</sup>]; doch kommt für eine Resorption des Chloräthyls hauptsächlich das Alveolarepithel der Lunge in Frage. Die Resorption erfolgt hier, wie auch in der allgemeinen Einleitung schon hervorgehoben ist, in Abhängigkeit vom Partialdruck der Chloräthylämpfe in der Einatemungsluft des Tieres. Nach der Resorption löst sich das Chloräthyl sowohl im Blutplasma wie in den Erythrocyten des Blutes. Nach den Untersuchungen Nicloux<sup>6)</sup> ist das im Blut vorhandene Chloräthyl zu 73% in den Erythrocyten und zu 27% im Plasma zu finden. Bei Eintritt der Anästhesie findet Nicloux im Mittel 25 mg in 100 ccm Blut. Während einer tiefen Narkose wurden sehr verschiedene Werte gefunden, die zwischen 30 und 80, ja sogar 200 mg schwankten. Auch beim Eintritt des Todes sind die Zahlen ungleichmäßig, sie betragen 45 mg, in anderen Fällen mehr als das Vierfache. Die Verschiedenheit der gefundenen Werte führt der genannte Forscher selbst auf die verschiedenen Bedingungen der einzelnen Versuche zurück. Vor allem ist sie wohl darauf zu beziehen, daß Gemische

<sup>1)</sup> S. J. Franz u. W. C. Rüdiger, Amer. Journ. of physiol. **27**, 45 (1910).

<sup>2)</sup> O. Gros, Arch. f. experim. Pathol. u. Pharmacol. **62**, 380 (1910); **63**, 80 (1910); **67**, 126 u. 132 (1912). — O. Gros u. C. Hartung, Arch. f. experim. Pathol. u. Pharmacol. **64**, 67 (1911).

<sup>3)</sup> R. König, Arch. f. klin. Chir. **99**, H. 1 (1913).

<sup>4)</sup> E. Frey, Bioch. Zeitschr. **40**, 29 (1912).

<sup>5)</sup> V. Dupont u. J. Gautrelet, Compt. rend. de l'ac. des sc. **154**, 719 (1912).

von Chloräthyl und Sauerstoff den Hunden zur Einatmung dargereicht wurden, die bis zu 27% Chloräthyl enthielten. Diese Konzentrationen sind aber nicht die minimalnarkotisierenden, die König mit 4% bei leichter Narkose und mit 9% bei tiefer Narkose findet. In den Versuchen Nicloux' sind die Konzentrationen so hoch, daß man nach den Erfahrungen der Chloroform- und Äthernarkose am Tier annehmen muß, daß ein Ausgleich zwischen Blut und Nervensystem noch nicht stattgefunden hat. Das Blut wird infolgedessen größere, aber verschiedene Mengen Chloräthyl enthalten als zur Narkose notwendig ist. Die Angaben Nicloux's, der übrigens selbst auf diese Tatsachen aufmerksam macht, scheinen infolgedessen nicht beweisend zu sein, wenigstens was die Werte beim Tode und bei Eintritt der tiefen Narkose anlangt. Die von Nicloux angegebenen Zahlen beim Eintritt der Anästhesie entsprechen jedoch wohl den Tatsachen, da der Wert von etwa 25 mg nicht allein beim Beginn, sondern auch umgekehrt im Augenblick des Verschwindens der Betäubung nach einer tiefen Narkose gefunden wurde. Die Resorption bei der Einatmung geht außerordentlich rasch vonstatten, da die Erscheinungen einer zentralen Lähmung sehr bald nach Beginn der Einatmung sichtbar werden. In den König'schen Versuchen fällt das Kaninchen bei Einatmung von 9,14% Chloräthyl schon nach 5 Minuten auf die Seite und nach 7 Minuten ist es schon tief narkotisiert.

Ebenso wie für die Chloroform- und Äthernarkose usw. konnte gezeigt werden, daß bei der Zufuhr des Chloräthyls das arterielle Blut mehr von dem Narkoticum enthält als das venöse, und nach Fortlassung das venöse Blut größere Mengen aufweist als das arterielle, da im ersten Falle die Gewebe Chloräthyl aus dem arteriellen Blut aufnehmen, im anderen an das Blut abgeben. Über die Größe des Gehaltes der Organe an Chloräthyl gibt die Tabelle Nicloux' Aufschluß. Die verschiedenen Werte lassen sich nach ihm auf die Unterschiede des Blutgehaltes an Chloräthyl zurückführen. Wenn sie auch infolgedessen auf Grund der eben aufgestellten Überlegungen kein richtiges Bild von der Menge des in den Organen enthaltenen Chloräthyls zu einer bestimmten Zeit und Tiefe der Narkose geben, so sind sie doch geeignet, bei dem gleichen Tier das Verhältnis des Bindungsvermögens der einzelnen Organe für das Narkoticum zu veranschaulichen. Es zeigt sich, daß im allgemeinen die „Affinität“ zwischen Gehirn und besonders Bulbus zu Chloräthyl eine sehr erhebliche ist, was von Nicloux auf den hohen Lipoidgehalt zurückgeführt wird.

Tabelle.

Gewebe	Dauer der Anästhesie 25'	Dauer der Anästhesie 23'	Dauer der Anästhesie 34'
Art. Blut . . . . .	—	58,7	84,3
Venös. Blut . . . . .	70,1	40,4	48,2
Gehirn . . . . .	81,5	27,2	54,4
Verläng. Mark . . . . .	91,0	32,5	59,8
Leber . . . . .	15,4	33,5	48,6
Niere . . . . .	57,6	28,5	47,7
Milz . . . . .	34,9	26,1	26,3
Herz . . . . .	—	19,7	60,4
Muskel . . . . .	9,65	—	19,3
Nierenfett . . . . .	—	44,8	—

In engem Zusammenhang mit der Größe der Resorption stehen die prozentischen Mengen des Narkoticums in der Einatmungsluft der Versuchstiere. Den proz.-Gehalt der Inspirationsluft hat König mit einem einwandfreien Ver-

fahren untersucht, das eine Dosierung der Konzentration gestattete. Er fand die Konzentration, die beim Frosch eine Narkose hervorruft, mit 2%, beim Kaninchen mit 4%. Eine sehr tiefe Narkose ließ sich mit 9 Vol.-% Chloräthyl-dämpfen in der Einatemungsluft des Kaninchens erzielen. Frey gibt die gerade narkotisierende Konzentration beim Frosch mit 1,8 und beim Kaninchen mit 3,6 an, er findet also etwa die gleichen Werte wie König. Die Unterschiede zwischen Warm- und Kaltblüter werden dadurch erklärt, daß das Plasma der Warmblüter bei Körpertemperatur von 37° weniger Chloräthyl aufnehmen kann als das des Frosches bei Zimmertemperatur, so daß, um die gleiche Menge des Narkoticums in das Plasma übertreten zu lassen die Konzentration beim Warmblüter größer sein muß als beim Kaltblüter. Nach Overton<sup>1)</sup> ist die Verdünnung, die bei Kaulquappen narkotisch wirkt, also bei der eine für die Narkose genügende Resorption stattfindet 1:3000—4000.

Die Ausscheidung des Chloräthyls erfolgt außerordentlich schnell. Nach Nicloux lassen sich schon nach 10 Minuten nur noch geringe Spuren im Blut nachweisen. In einem Versuch am Hunde wurden am Ende der Narkose 42 mg im Blut gefunden, 1 Minute später 17 mg, 3 Minuten später 5 mg, 10 Minuten später 1,9 mg auf 100 ccm Blut. Es darf als sicher angenommen werden, daß das Narkoticum fast ausschließlich durch die Lungen ausgeschieden wird.

Veränderungen im Organismus sind nicht sicher bekannt. Lotheißen<sup>2)</sup> behauptet, daß die Ausatemungsluft der Kranken nicht nach reinem Chloräthyl rieche, sondern einen an Senföl erinnernden Geruch besitze. Seine Versuche, eine Zerlegung des Narkoticums im Organismus zu beweisen, sind jedoch, wie König hervorhebt, methodisch nicht einwandsfrei und deshalb nicht beweisend. Sie sind auch von keiner Seite bestätigt worden.

**C. Allgemeine Wirkung.** Es liegen nur verhältnismäßig wenig Angaben über die Wirkungen des Chloräthyls vor. Wahrscheinlich, weil es infolge seines niedrigen Siedepunktes schwer zu handhaben ist.

a) **Blut.** Während der Narkose lassen sich Veränderungen des Blutes nicht wahrnehmen (R. König). Über den Gehalt an Chloräthyl ist soeben das notwendige gesagt worden.

b) **Nervensystem.** Der Einfluß auf das Zentralnervensystem ist bei verschiedenen Tieren untersucht worden. Bei Fröschen konnte König feststellen, daß bei geringen Konzentrationen die Narkose zunächst ohne sichtbare Erregungserscheinungen verläuft, daß jedoch im weiteren Verlauf Krampferscheinungen auftreten, die ebenso wie die Lähmungsvorgänge zentral bedingt sind.

Der Cornealreflex schwindet zu gleicher Zeit wie die übrigen Reflexe. Bei Kaninchen verlief die Narkose in ähnlicher Weise, nur daß das beim Frosch kaum andeutete Erregungsstadium mehr in den Vordergrund trat. Schon vor Beginn der vollen Narkose war Analgesie und eine gewisse Muskelsteifigkeit sichtbar. Nach Erlöschen des Hornhautreflexes setzten rhythmische Zuckungen ein, meistens in den hinteren, doch oft auch in den vorderen Gliedmaßen. Die Kaumuskulatur wurde gleichfalls von den Krämpfen ergriffen. Diese Beobachtungen decken sich mit denen von Herrenknecht<sup>3)</sup>, Seitz<sup>4)</sup> am Menschen und F. König<sup>5)</sup> am Kaninchen. Nach Wood und Cerna<sup>6)</sup> sollen Hunde schwer zu narkotisieren sein. F. König stellte auch Versuche

<sup>1)</sup> E. Overton, Studien über die Narkose. Jena 1901.

<sup>2)</sup> G. Lotheißen, Arch. f. klin. Chir. 57, 65 (1898).

<sup>3)</sup> Herrenknecht, Äthylchlorid- und Chloräthylnarkose. Leipzig 1904.

<sup>4)</sup> J. Seitz, Die zahnärztliche Narkose. Leipzig 1900.

<sup>5)</sup> F. König, Inaug.-Diss. Bern 1900.

<sup>6)</sup> Wood u. Cerna, 1892 zit. nach Seitz.



mit Affen an, bei denen nie schwere Reizsymptome wie beim Kaninchen auftreten. Die Narkose verlief ruhig, Krämpfe wurden nicht beobachtet. Auch Nicloux und Embley<sup>1)</sup> erwähnen beim Hund keine Reizerscheinungen.

Die sensiblen und motorischen Nerven und Nervenendigungen werden wohl bei unmittelbarer Applikation des Chloräthyls ebenso wie von Chloroform usw. beeinflußt werden; resorptiv ist eine Wirkung nicht sichtbar.

c) **Kreislauf.** Der Kreislauf wird von den gerade narkotisierenden Konzentrationen nach R. König nicht sehr stark beeinträchtigt. Pulsfrequenz und Blutdruck erhöhen sich anfangs und nehmen dann langsam ab. Der Blutdrucksenkung liegt eine zentralbedingte Gefäßerweiterung zugrunde, die auch von Wood und Cerna am Hunde und von Ruegg<sup>2)</sup> am Kaninchen beobachtet wurde. Bei hohen Konzentrationen sinkt der Blutdruck sehr schnell ab. Wird durch sehr erhebliche Konzentrationen das Tier getötet, was im übrigen schwer zu erreichen ist, so steht das Herz nach der Atmung still.

Eingehende Untersuchungen über die Kreislaufwirkungen hat Embley angestellt. Das nach Hering isolierte Herz des Hundes wird durch Chloräthyl, das in 10–30% Mischung mit Luft in die Lungen gelangt, geschädigt. Die Schädigung wächst mit der Konzentration und geht sehr schnell vorüber, sobald die Einatmung des Chloräthyls unterbrochen wird. Bei den kleineren Konzentrationen geht dem Absinken des von dem isolierten Herzen aufgezeichneten Druckes eine geringe Steigerung voran. Die peripheren Gefäße, die vom Zentralnervensystem losgelöst sind, zeigen nach Chloräthyleinverleibung Erweiterung. Das vasomotorische Zentrum wird nach anfänglicher kurzer Erregung gelähmt; wenn nur das Gehirn chloräthylhaltiges Blut erhält, so sinkt der Blutdruck ab und gleichzeitig steigt das Volumen der Organe im Splanchnikusgebiet. Am ganzen intakten Tier ergibt sich nach den Versuchen Embleys bei Einatmung einer 30% Chloräthylluftmischung als Resultante der Wirkung auf Herz, vasomotorisches Zentrum und peripherer Beeinflussung der Gefäße ein Abfall des Blutdruckes, der anfangs mit einer Steigerung des Volumens der Organe im Splanchnikusgebiet einhergeht. Erst bei weiterem Sinken des Blutdruckes nimmt auch das Volumen dieser Organe ab. Nach Unterbrechung der Chloräthylzufuhr steigt der Blutdruck sehr schnell an und das Organvolumen nimmt außerordentlich zu.

Webster<sup>3)</sup> schließt aus seinen Versuchen, daß erst große Gaben des Chloräthyls ein Sinken des Blutdruckes veranlassen und schließlich auch das Herz schädigen. Eine Einwirkung auf den Herzvagus scheint noch wenig geklärt zu sein. Embley nimmt nach seinen Versuchen am Hund an, daß der Vagus gereizt werde, und zwar nicht auf dem Wege des Reflexes. Er schließt dies aus der Tatsache, daß nach Einatmung von beispielsweise 6% Chloräthyl der Blutdruck unter Verlangsamung des Pulses von 120 auf 8 mm Hg sinke, nach Vagotomie jedoch weder eine Verkleinerung des Schlagvolumens des Herzens noch ein Sinken des Blutdruckes eintrete. Webster hat eine Beeinflussung des Vagus nicht beobachtet. Er gibt allerdings nur an, daß der Nerv nicht gelähmt werde. Aus den R. Königschen Versuchen am Kaninchen läßt sich eine Vagusreizung gleichfalls nicht entnehmen.

d) **Atmung.** Die Atmung wird beim Kaninchen nach R. König stark „irritiert“, indem zunächst das Atemzentrum entweder direkt oder reflek-

<sup>1)</sup> E. H. Embley, l. c. S. 249.

<sup>2)</sup> Ruegg, Schweizer Vierteljahrsschr. f. Zahnheilk. 1898, zit. nach Th. A. Maass, Therap. Monatsh. 21, 303 (1907).

<sup>3)</sup> W. Webster, Bioch. Journ. 1, 328 (1906).

torisch in hohem Maße erregt wird, was seinen Ausdruck in hochgradiger Dyspnoe findet. Die Atemfrequenz, die Tiefe des einzelnen Atemzuges und infolgedessen die Atemgröße, d. h. die in der Zeiteinheit geatmete Luftmenge, nehmen beträchtlich zu. Bei einem Kaninchen steigt z. B. die Atemgröße von 750 auf 1830 ccm, die Frequenz von 70 auf 280 in der Minute. Im weiteren Verlauf der Narkose geht die Atmung wieder etwas zurück, bleibt aber immer über die ursprüngliche Zahl erhöht. Hohe Konzentrationen rufen Atemstillstand hervor. Nach Webster wird die Atemfrequenz und Tiefe gesteigert, wenigstens wenn kleinere Gaben verabreicht werden. Große Konzentrationen lähmen die Atmung. Beim Hunde wird die Atmung durch mittlere Konzentrationen von Chloräthyl nicht unmittelbar beeinflusst, sondern erst dann, wenn eine Kreislaufschädigung vorhanden ist (Embley).

e) **Drüsen.** Von den Drüsen werden die Speicheldrüsen stark in Mitleidenschaft gezogen, indem eine übermäßige Absonderung eintritt (F. König und R. König). Ob es sich um eine unmittelbare periphere Beeinflussung der Drüsen selbst handelt, was das wahrscheinlichste ist, oder eine zentrale Erregung an der Wirkung beteiligt ist, wurde nicht festgestellt.

f) Die **quergestreifte Muskulatur** und das **Auge** scheinen nicht spezifisch beeinflusst zu werden. Wenn während der Narkose, besonders bei hohen Konzentrationen, Erweiterung der Pupillen und Exophthalmus eintritt, so handelt es sich wahrscheinlich um asphyktische Erscheinungen. Der Stoffwechsel scheint kaum irgendwie beeinflusst zu werden. Dafür sprechen wenigstens die Beobachtungen des Gewichtes durch R. König an Kaninchen. Stoffwechselversuche liegen nicht vor. Das gleiche läßt sich vom Wärmehaushalt sagen.

g) Die **tödlichen Gaben** bei Aufnahme per inhalationem sind sehr hoch. Nach R. König gelingt es nur schwer, den Tod herbeizuführen. Selbst 39 Vol.-% in der Einatmungsluft vermögen den Tod nicht immer zu veranlassen, obwohl dabei doch zweifellos die Verarmung an Sauerstoff eine Rolle spielt.

h) **Anatomische Veränderungen** wurden von Haslebacher<sup>1)</sup> behauptet, der Nierenschädigung beim Kaninchen beobachtete, da Spuren von Eiweiß auftraten. Auch Fettablagerungen in den Nieren, im Herzmuskel und der Leber sollen vorkommen. Ähnliches wurde von Müller<sup>2)</sup> angegeben. Demgegenüber konnten aber weder Schifone<sup>3)</sup>, noch Gaudiani<sup>4)</sup> auch nur Funktionschädigungen der Niere beobachten. Denn weder war die Ausscheidung von Methylenblau gestört, noch trat Eiweiß im Urin der Versuchstiere (Hunde) auf. Auch R. König konnte Nierenschädigungen nicht beobachten.

Das Chloräthyl scheint sich nur für kurzdauernde Narkosen zu eignen. Für kleine Eingriffe ist es durchaus brauchbar, besonders weil das Erwachen aus der Narkose ohne üble Nachwirkungen sehr schnell vonstatten geht. Es wird infolgedessen häufig in der Zahnheilkunde verwandt. Nicht selten wurde die allgemeine Narkose gegen den Willen des Arztes hervorgeufen, indem das zum Zweck der Lokalanästhesie auf das Zahnfleisch aufgespritzte Chloräthyl infolge seines niedrigen Siedepunktes verdampfte und von den Lungen aufgenommen wurde (vgl. Carlson<sup>5)</sup>) — Für längere Narkosen ist es nicht brauch-

<sup>1)</sup> Haslebacher, Inaug.-Diss. Bern 1901.

<sup>2)</sup> B. Müller, Arch. f. klin. Chir. **75**, 896 (1905).

<sup>3)</sup> Schifone, Il Policlinico 1905, Chir. H. 4, zit. nach G. Lotheissen, Arch. f. klin. Chir. **91**, 65 (1910).

<sup>4)</sup> Gaudiani, Rif. Med. 1904, Nr. 26, zit. nach Münch. med. Wochenschr. 1905, S. 41.

<sup>5)</sup> Carlson, Zahnärztliches Wochenblatt 1895, Juni, zit. nach Th. A. Maaß, Therap. Monatsh. **21**, 303 (1907).

bar, angeblich weil Muskelspasmen auftreten und auch die Atmung stark geschädigt wird. Maaß hält das Chloräthyl für mindestens ebenso gefährlich wie das Chloroform. Mischnarkosen mit Chloroform oder Äther werden von Lotheißen und Maaß verworfen. Experimentelle Angaben darüber sind aber nicht vorhanden. Die Narkose beim Menschen wird in der Weise vorgenommen, daß 5 ccm auf eine halbdurchlässige Maske gegossen werden, die das Entweichen der Chloräthylämpfe in die umgebende Luft verhindert. Lotheißen läßt aus einem Apparat, der dem bekannten Roth-Drägerschen nachgebildet ist, Chloräthyl mit Sauerstoff zusammen einatmen. Der Chloräthylverbrauch beträgt dabei nur 1—2 ccm in der Minute, die Narkose kann bis zu 20 Minuten ohne Schädigung des Pulses und der Atmung ausgedehnt werden. Sehr selten tritt Erbrechen auf, die Nachwirkungen sollen gering sein. Auch Rosenthal und Berthelot<sup>1)</sup> glauben durch Mischung von Chloräthyl und Sauerstoff langdauernde, gefahrlose Narkosen erzielen zu können. An Tieren verliefen einstündige Narkosen ohne Zwischenfälle. Bardet<sup>2)</sup> wendet zur Verstärkung der Chloräthylnarkose demorphinisiertes Opium oder Butylchloralpyramidon an.

### Bromäthyl.

Aether bromatus, Äthylbromid, Monobromäthan, Äther hydrobromicus;  $C_2H_5Br$ , Mol.-Gew. 108,96, klare farblose, flüchtige, stark lichtbrechende, eigenartig riechende, in Wasser fast unlösliche, in Weingeist, Äther und Fetten lösliche Flüssigkeit, die Lackmuspapier nicht verändert, Siedep. 38—40°.

Für den medizinischen Gebrauch darf nur ein Bromäthyl verwandt werden, das nach folgender Vorschrift des Deutschen Arzneibuches hergestellt ist:

Schwefelsäure . . . . .	40 Teile
Weingeist vom spez. Gewicht 0,816 . . . . .	18 „
Wasser . . . . .	15 „
Gepulvertes Kaliumbromid . . . . .	20 „

Der Weingeist wird in einem Kolben unter fortwährendem Umschwenken ohne Abkühlung mit der Schwefelsäure gemischt und der erkalteten Mischung das eiskalte Wasser und hierauf das Kaliumbromid hinzugefügt. Alsdann wird die Mischung im Sandbade der Destillation unterworfen; das unter guter Kühlung übergehende Destillat wird derartig in einer etwa 20 Teile Wasser enthaltenden Vorlage aufgefangen, daß das Kühlrohr etwas in das Wasser eintaucht. Die Destillation wird beendet, sobald keine in dem Wasser untersinkenden Tröpfchen mehr übergehen. Hierauf wird die untere, ölarartige Schicht von dem darüber stehenden Wasser getrennt, zweimal mit je einem halben Raumteil Wasser ausgeschüttelt und alsdann zweimal mit je einem halben Raumteil Schwefelsäure je 6 Stunden lang unter häufigem Umschütteln in Berührung gelassen. Das von der unterstehenden Schwefelsäure getrennte Äthylbromid wird mit einem halben Raumteil Kaliumcarbonatlösung (1 + 19) geschüttelt, mit gekörntem Calciumchlorid entwässert und auf dem Wasserbade destilliert. Das auf diese Weise erhaltene Äthylbromid ist nötigenfalls noch mit so viel absolutem Alkohol zu mischen, daß das spez. Gew. 1,453 bis 1,457 beträgt.

5 ccm Schwefelsäure dürfen nach dem deutschen Arzneibuch mit 5 ccm Äthylbromid in einem 3 cm weiten, mit Schwefelsäure gespülten Glase mit Glasstöpsel geschüttelt, innerhalb 1 Stunde nicht gelbgefärbt werden (fremde

<sup>1)</sup> P. Rosenthal u. A. Berthelot, Compt. rend. de l'Acad. des Sc. **146**, 43 (1908).

<sup>2)</sup> G. Bardet, Bull. gén. de thérap. **165**, 836 (1913).



organische Verbindungen). — Läßt man 5 ccm Bromäthyl freiwillig in einem Schälchen verdunsten, so darf sich weder während des Verdunstens, noch nach dem Verdunsten ein knoblauchartiger Geruch bemerkbar machen (Phosphorverbindungen). — Schüttelt man 5 ccm Äthylbromid mit 5 ccm Wasser einige Sekunden lang, hebt von dem Wasser sofort 2,5 ccm ab und versetzt sie mit einem Tropfen Silbernitratlösung, so muß die Mischung mindestens 5 Minuten lang klar bleiben (Bromwasserstoffsäure). — In braunen, ganz gefüllten und gut geschlossenen Flaschen von höchstens 100 ccm Inhalt, kühl und vor Licht geschützt aufzubewahren!

Das nach einem anderen Verfahren, durch Einwirkung von Phosphortribromid auf Alkohol dargestellte Äthylbromid zeigt nach Langgaard<sup>1)</sup> und Traub<sup>2)</sup> störende Nebenwirkungen.

Das reine Äthylbromid siedet zwischen 38° und 39° und besitzt bei 15° ein spezifisches Gewicht von 1,4735. Da durch den Einfluß von Luft und Licht das reine Präparat sich sehr leicht zersetzt unter Bräunung und Bildung von Bromwasserstoffsäure und freiem Brom, so wird für den medizinischen Gebrauch ein Präparat verwandt, das 1% Alkohol enthält, wodurch es sehr viel haltbarer wird. Der Siedepunkt wird dadurch auf 38—40° erhöht und das spez. Gew. auf 1,453—1,457. Für die Prüfung auf Reinheit ist außer der Bestimmung des Siedepunktes und des spez. Gew. sehr wichtig der Geruch, der nicht unangenehm oder stechend sein darf. Eine Verwechslung mit Äthylenbromid, die sowohl dem Arzt, wie besonders dem Apotheker vorkommen kann, ist außerordentlich bedenklich, da Äthylenbromid eine sehr giftige, besonders Herz und Atmung angreifende Substanz ist<sup>3)</sup>.

Der Aether bromatus, der 1827 von Serullas dargestellt wurde und dessen narkotische Eigenschaften von Nunnely 1849 entdeckt wurde, wird gegenwärtig, wenigstens in Deutschland, außerordentlich selten angewandt. Früher glaubte man in ihm ein weniger gefahrvolles Ersatzmittel für das Chloroform und den Äther zu haben. Bald stellte es sich jedoch heraus, daß es für langdauernde Narkosen unbrauchbar sei; aber für kurzdauernde Anästhesien, besonders in der Zahnheilkunde und in der sog. kleinen Chirurgie, wurde er noch verhältnismäßig lange angewandt<sup>4)</sup>, bis er schließlich auch auf diesen Gebieten durch die Lokalanästhesie an Boden verlor. Für die Anwendung am Menschen ist beachtenswert, daß nur eine Rauschnarkose ohne vollkommene Aufhebung der Reflexe, noch weniger des Bewußtseins verhältnismäßig gefahrlos ist. 5—10 ccm Bromäthyl werden auf eine halbdurchlässige Maske gegossen. Analgesie tritt in spätestens 1½ Minuten ein, ist sie dann nicht erzielt, so sollen größere Mengen nicht verabreicht werden. Tropfmethode gewährt keine Vorteile. Trinker sind schwer zu narkotisieren, das Erwachen aus der Narkose geht sehr schnell vonstatten, nicht selten sind gefährliche Nachwirkungen (s. u.). Die Expirationsluft kann 1—2 Tage höchst unangenehm nach Knoblauch riechen.

**Wirkungen auf niedere Tiere usw.** Über diesen Gegenstand ließ sich nur eine Arbeit von Heymans<sup>5)</sup> auffinden, der im Äthylbromid ein wirksames Narkoticum fand, um Cephalopoden, *Eledone moschata*, durch subcutane Injektion von 1—1½ ccm zu narkotisieren.

<sup>1)</sup> A. Langgaard, Therap. Monatsh. 1, 62 (1887).

<sup>2)</sup> M. C. Traub, Pharmaz. Centralhalle 1887, 274.

<sup>3)</sup> G. Marmetschke, Vierteljahrsschr. f. gerichtl. Med. u. öffentl. Sanitätswesen 40, 61 (1911). — D. Scherbatscheff, Arch. f. experim. Pathol. u. Pharmakol. 47, 1 (1901).

<sup>4)</sup> L. Szuman, Therap. Monatshefte 2, 155, 226 (1888).

<sup>5)</sup> J. F. Heymans, Arch. internat. de pharm. et de thérap. 3, 375 (1897).

**Wirkungen auf höhere Tiere. Örtliche Wirkungen.** Beim Auftröpfeln des Bromäthyls auf die äußere Haut oder Schleimhaut tritt infolge der leichten Verdunstung Kältegefühl und nachher geringes Brennen auf, das mit Rötung einhergeht. Eine gewisse Abstumpfung der Berührungsempfindlichkeit läßt sich dabei feststellen<sup>1)</sup>.

**Resorption, Ausscheidung usw.** Die Resorption erfolgt sowohl bei Einspritzung in das Gewebe als auch durch Aufnahme von der äußeren Haut des Kaltblüters und in Dampfform von dem respiratorischen Epithel der Lunge. Ein Frosch, der in eine Glocke mit Bromäthyl dampfen gesetzt wird, wird außerordentlich schnell narkotisiert. Beim Kaninchen sahen Bonome und Mazza<sup>2)</sup> sehr schnelle Resorption vom subkutanen Bindegewebe aus. Auch die Aufnahme durch die Lunge geschieht sehr schnell, sodaß 1½ Minuten nach Beginn der Einatmung des Bromäthyls beim Menschen schon Analgesie auftreten kann. Über die Mengenverhältnisse bzw. Konzentrationen des Bromäthyls in der Einatmungsluft, die eine für das Gelingen der Narkose hinreichende Resorption gestattet, liegt eine Angabe von Richardson<sup>3)</sup> vor; nach ihm müssen 10 Vol.-% Bromäthyl dämpfe in der Einatmungsluft vorhanden sein. Dieser Wert scheint nach den Versuchen Hennicke's und Dresers<sup>4)</sup> viel zu hoch zu sein, wie sich aus folgender Tabelle ergibt:

Tabelle.

Gewicht der Ratten in g	Vol.-% Bromäthyl in der Einatm.-Luft	Hornhautreflex negativ nach Minuten	Tod nach Minuten
313	14,3	3	9
272	12,7	4	18
302	11,0	5	18
267	10,0	4	15
210	7	16	40
165	4	18	3 Std. 42 Min.
288	4	18	1 Std. 52 Min.
275	4	17	Erholung, aber Tod in folgender Nacht
244	3	20	4 Std. 45 Min.
147	3	10	Erholung, Tod in folgender Nacht
200	3	11	2 Std. 53 Min.
270	2	keine Narkose in 60 Min.	—
135	2		—
117	2		—
	8		1 Std. 11 Min.

Hennicke<sup>5)</sup> nimmt daraufhin als Narkotisierungsbreite für Bromäthyl 3 bis 7 Vol.-% an.

Die Ausscheidung erfolgt wohl zum größten Teil durch die Lunge, quantitative Untersuchungen liegen nicht vor. Sie dauert verhältnismäßig lange, denn bei manchen Kranken, wenn auch nicht bei allen, tritt, wie schon hervor gehoben, nach der Narkose ein eigentümlicher, unangenehmer, knoblauchartiger, säuerlicher Geruch auf, der 1½—2 Tage lang wahrgenommen werden kann. Er wird auf Bildung eines schwefelhaltigen Umsetzungsproduktes be-

<sup>1)</sup> Terillon, Compt. rend. de l'ac. des Sc. **41**, 1170 (1880).

<sup>2)</sup> A. Bonome u. G. Mazza, Riv. di Chim. med. 1884, 329.

<sup>3)</sup> Richardson, zit. nach L. Szuman, l. c. S. 256.

<sup>4)</sup> H. Dreser, Arch. f. experim. Pathol. u. Pharmakol. **36**, 283 (1895).

<sup>5)</sup> W. Hennicke, Inaug.-Diss. Bonn 1895.

zogen. Die Lungen sind aber nicht die einzige Ausscheidungsstätte, wie dies Rabuteau<sup>1)</sup> annahm. Schon Regli<sup>2)</sup> glaubte auf Grund der Feststellung, daß Kaninchen nach mehrmaliger Bromäthylnarkose am selben Tage Eiweiß ausscheiden, folgern zu müssen, daß Bromäthyl zu einem kleinen Teil durch die Nieren ausgeschieden wird und dabei das Nierenparenchym schädigen könnte. Diese Ansicht fand ihre Bestätigung durch die Untersuchungen Dresers, der im Urin bromäthylisierter Kaninchen und Menschen Brom nachweisen konnte. Nach einer mindestens halbstündigen Narkose am Kaninchen, die unter Umständen wiederholt wurde, ließen sich noch nach 24 Stunden bis 0,028 g Brom nachweisen. Beim Menschen liegen die Verhältnisse ähnlich, da bei den untersuchten 7 Personen Brom quantitativ im Urin festgestellt wurde. So schied eine Versuchsperson nach Einatmung von 15 g Bromäthyl bis zum Abend desselben Tages in 665 ccm Urin 0,2500 g und am folgenden Morgen in 218 ccm Harn noch 0,0897 g Brom aus, was etwa  $\frac{1}{2}$  g Bromäthyl entspricht. Aber auch nach 24 Stunden ist die Ausscheidung durch die Nieren noch nicht beendet. Nach Dresers Ansicht ist diese langsame Ausscheidung für die Erklärung von späteinsetzenden Nachwirkungen wichtig.

Zweifelloos wird das Bromäthyl im Organismus zu einem geringen Teile verändert. Die Ausscheidung durch den Urin erfolgt nach Dresers Untersuchungen nicht als Bromäthyl. Ob der Knoblauchgeruch der Ausatemluft von einem Umsetzungsprodukt herrührt, das sich im Stoffwechsel des Organismus bildet, oder ob das Bromäthyl erst in Berührung mit faulendem Eiweiß (z. B. Blut nach Zahnextraktionen) entsteht, scheint noch nicht geklärt zu sein. Cohn<sup>3)</sup> ist der Ansicht, daß Schwefelwasserstoff in der Mundhöhle entsteht und das Bromäthyl zersetzt, wobei Äthylsulfid gebildet wird. Der Nachweis für die Entstehung dieses Körpers wird durch Bestimmung des Siedepunktes erbracht und gleichzeitig gezeigt, daß auch in vitro Bromäthyl zusammen mit faulendem Blut nach einiger Zeit zur Entstehung des Äthylsulfids Anlaß gibt.

**Allgemeine Wirkungen.** Eine Einwirkung auf das Blut in vitro ist in Gestalt der Hämolyse der Erythrocyten ebenso vorhanden wie bei den anderen Narkotica der aliphatischen Reihe. In vivo, während der Narkose, werden aber die Erythrocyten nach Schneider<sup>4)</sup> und Holländer<sup>5)</sup> nicht verändert (Frösche, Kaninchen und Menschen). Gegenteilige Ansichten von Hankel<sup>6)</sup> sind nicht einwandfrei bewiesen. Im Blut läßt sich Bromäthyl nach Schneider nachweisen. Die Blutgase sollen nach Livon<sup>7)</sup> in der Weise eine quantitative Veränderung erleiden, daß das Verhältnis von Kohlensäure zu Sauerstoff kleiner wird.

Die narkotische Wirkung auf das Zentralnervensystem unterscheidet sich natürlicherweise grundsätzlich nicht von der des Chloroforms usw. Die klinischen Beobachtungen über den schnellen Eintritt der Narkose, das kurze Exzitationsstadium und das sehr schnelle Verschwinden der narkotischen Erscheinungen sind z. T. auf die physikalischen Eigenschaften, z. T. auf die

1) A. Rabuteau, Gaz. méd. de Paris 1877, 36 u. 1880, 385.

2) E. Regli, Inaug.-Diss. Bern 1892.

3) C. Cohn, Dtsch. Monatschr. f. Zahnheilk. 1891, H. 3 u. 7. — Dtsch. Medizinalzeitg. 1891, Nr. 13, 153.

4) Schneider, Dtsch. Monatschr. f. Zahnheilk. 1888, 37, zit. nach E. Regli, Inaug.-Diss. Bern 1892.

5) Holländer, Internat. med. Congr. Berlin 1890, zahnärztl. Sektion.

6) Hankels Lehrbuch der Inhalationsanästhetika, zit. nach Regli.

7) Ch. Livon, Compt. rend. de la soc. de biol. 55, 397 (1903).



Technik der Narkose zu beziehen. Daß in der Bromäthylnarkose das Bewußtsein weniger stark aufgehoben wird als bei Anwendung anderer Narkotica und die Analgesie sehr stark im Vordergrund steht, ist wahrscheinlich nur eine Frage der Dosierung. Die Ansicht Eschrichts<sup>1)</sup>, daß Bromäthyl sich in seinen Wirkungen auf das Zentralnervensystem grundsätzlich von denen des Chloroforms unterscheidet, ist natürlich heutzutage nicht mehr haltbar und ist experimentell nicht bewiesen. Die übereinstimmende Angabe, daß im analgetischen Stadium zentral bedingte Muskelspasmen häufig sind (Szuman l. c., Asch<sup>2)</sup>), läßt sich dadurch leicht erklären, daß zur Zeit der Analgesie andere Nervenzentren, besonders die motorischen, noch nicht gelähmt sind, sondern vielmehr gereizt werden.

Über Wirkungen auf das vegetative Nervensystem, die sensiblen und motorischen Nerven und Nervenendigungen liegen keinerlei Untersuchungen vor.

**Kreislauf.** Die Untersuchungen Woods<sup>3)</sup>, der augenblicklichen Stillstand des Froschherzens nach Aufträufeln eines Tropfens Bromäthyl beobachtete, sind nur ein Beweis dafür, daß das reine Bromäthyl, wie Chloroform auch, eine Veränderung des Muskels hervorruft. Nach Holländer, Abonyi<sup>4)</sup> und Regli wird das Froschherz von Bromäthyl nicht geschädigt. Setzte Holländer (l. c.) die herausgeschnittenen Froschherzen unter einer Glocke den Bromäthyl dampfen aus, die sich aus 10 auf Watte gegossenen Tropfen entwickelten, so konnte er keine wesentlichen Veränderungen beobachten. Im Gegensatz dazu trat nach 10 Tropfen Chloroform unter gleichen Versuchsbedingungen nach 7 Minuten vollkommener Stillstand ein und selbst Muskelstarre konnte beobachtet werden. Regli ließ Bromäthyl dampfe auf das freigelegte, aber noch im Kreislauf befindliche Froschherz einwirken, ebenfalls ohne irgendwelche Veränderungen feststellen zu können.

Am ganzen Tier wurde der Kreislauf unter Bromäthyleinwirkung von Rabuteau, Fischer<sup>5)</sup>, Hankel, Löhers<sup>6)</sup>, Hölländer, Bonome und Mazza untersucht. Während die älteren Untersucher, z. B. Rabuteau und Fischer, außer anfänglicher Pulsverlangsamung keine Einwirkung auf den Kreislauf feststellten, kommen andere, besonders Löhers, zu dem Ergebnis, daß der Blutdruck sehr stark geschädigt werde. Löhers Versuche am Kaninchen mit unverletzten Vagi ergaben eine Pulsbeschleunigung und darauf eine starke Unregelmäßigkeit des Herzschlages, indem sich auf die Blutdruckkurve „Elevationen in- und aufeinander“ aufsetzten, die von einer „unkoordinierten Tätigkeit beider Herzhälften“ herrührten. Der Blutdruck zeigte ein stetes Absinken bis fast auf 0. Durch Aussetzen des Bromäthyls und durch künstliche Atmung (rhythmisches Zusammendrücken des Brustkorbs) ließ sich der Tod noch hintanhaltend, vorausgesetzt, daß das Herz noch schlug, wenn auch die Atmung schon stillstand.

Die Tiere mit durchschnittenen Vagi widerstanden der Giftwirkung des Bromäthyls besser. Auch hier kam es nach Löhers zunächst zu einer geringen Pulsbeschleunigung, dann wurde der Herzschlag unkoordiniert, aber die Pe-

<sup>1)</sup> Eschricht, zit. nach Haffter, Korresp.-Bl. f. schweiz. Ärzte 1890, 106. — Dtsch. Monatschr. f. Zahnheilk. 1889.

<sup>2)</sup> J. Asch, Therap. Monatsh. 1, 54 (1887).

<sup>3)</sup> Wood, Philadelph. med. times 1880, zit. nach Regli.

<sup>4)</sup> Abonyi, Wiener Klinik 1891, Nr. 1 u. Internat. med. Congr. Berlin 1891 (Zahn-ärztl. Abt.).

<sup>5)</sup> Fischer zit. nach Löhers.

<sup>6)</sup> H. Löhers, Inaug.-Diss. Berlin 1890.

riode der Arrhythmie ging schnell vorüber, der Puls wurde wieder langsam, voll und kräftig. Auch der Blutdruck begann sich zu erholen, bis von neuem eine Störung der Koordination eintrat und der Blutdruck sehr schnell absank. Bei kuraresierten Tieren stieg der Blutdruck zunächst an, um dann sehr schnell zu fallen. Eine Störung der Koordination war bei diesen Tieren nicht vorhanden. Aus diesen Gründen hält Löhers Bromäthyl für ein starkes Herz- und Kreislaufgift. Es kann keinem Zweifel unterliegen, daß in den Versuchen Löhers, die Konzentrationen des eingeatmeten Bromäthyls außerordentlich hohe gewesen sind, wie sich aus der Versuchsmethodik ergibt. Infolgedessen lassen sich die Beobachtungen und Feststellungen Löhers gar nicht auf das Verhalten des Kreislaufs in der Bromäthylnarkose übertragen. Es ergibt sich aus ihnen nur, daß hohe Konzentrationen des Bromäthyls ein Absinken des Blutdrucks und eine deutliche Schädigung des Herzens hervorrufen, die sich schließlich in „Herzflimmern“ äußern kann, genau wie dies auch für das Chloroform geschildert wurde. Daß die Wirkung des Bromäthyls eine andere ist, wenn die Narkose in einer ähnlichen Weise wie beim Menschen vorgenommen wird, bewies Holländer (l. c.) in Versuchen am Kaninchen. Zunächst tritt eine bedeutende Pulsverlangsamung auf, die auf eine reflektorische Erregung des Vagus durch Reizung der Trigeminusendigungen in der Nasenschleimhaut zurückzuführen ist. Dann kommt es zu einer schnell vorübergehenden Steigerung des Blutdrucks, der bei Eintritt der Anästhesie unter starker Pulsverlangsamung unter den ursprünglichen Stand absinkt. Delirium cordis, Herzflimmern, wurde nur nach sehr hohen Gaben beobachtet. Bei Wiederholung der Narkose machte sich die Drucksenkung und Pulsverlangsamung in stärkerer Weise geltend als bei einmaligem Versuch. Eine feinere Analyse der beobachteten Veränderungen ist nicht gegeben worden. Es scheint jedoch, daß die Wirkung des Bromäthyls auf das Herz keine sehr erhebliche ist und bei kunstgerechter Dosierung die schädigende Wirkung auf den Kreislauf im ganzen, wenigstens im akuten Versuch, gering ist.

Die **Atmung** unter der Einwirkung des Bromäthyls ist klinisch gut beobachtet worden. Asch, Hankel u. a. sahen eine geringe Verlangsamung, Regli und Holländer konnten bei Zuführung geringer Mengen (höchstens 10 g) überhaupt keine Änderung der Atmung feststellen. Löhers, der bei seinen Versuchen am Kaninchen sehr hohe Konzentrationen anwandte, sah zunächst den Holmgren-Katschmerschen Reflex auftreten (Stillstand der Lungen in Expiration). Gleichzeitig kommt es zu einem Glottiskrampf. Bei Ausschaltung dieses Holmgren-Kratschmerschen Reflexes durch Tracheotomie und Atmung durch Trachealkanüle zeigt sich eine Beschleunigung und Abflachung der Atmung. Bei Zufuhr geringerer Bromäthylmengen scheint bei Kaninchen die Verlangsamung der Atmung das einzige Symptom zu sein.

Von Wirkungen auf andere Organe sind die Erweiterung der Pupille in der Bromäthylnarkose zu nennen (vgl. Regli u. a.) und die Schädigung der Niere. In Versuchen an Hunden und Kaninchen zeigte Regli, daß zwar eine einmalige Bromäthylnarkose mit geringsten Mengen die Niere noch nicht sichtbar schädigte, eine Wiederholung mit der Minimalmenge jedoch eine Eiweißausscheidung und das Auftreten von Zylindern bedingt.

Vom praktischen und theoretischen Standpunkt wichtig ist die Tatsache, daß nach einer Bromäthylnarkose die narkotisierten Menschen und Tiere sich zwar sehr schnell erholen, aber nach einer längeren oder kürzeren Zeit sehr ernsthaft erkranken oder gar zugrunde gehen können. Jendritza<sup>1)</sup> schildert ein

<sup>1)</sup> Jendritza, Therap. Monatsh. 6, 152 (1892).

Vorkommnis, wonach ein Dienstmädchen fast 24 Stunden nach der Bromäthyl-narkose bewußtlos aufgefunden wurde. In diesem Fall waren keine wesentlichen Störungen der Atmung und des Kreislaufs vorhanden. Ich selbst konnte zwei Fälle, junge Mädchen von 18—20 Jahren, beobachten, bei denen 6—7 Stunden nach der Narkose Trübung des Bewußtseins, Zyanose, stockende, langsame Atmung aufgetreten waren. Reizmittel für Atmung und Herz beseitigten den bedenklichen Zustand in mehreren Stunden. Hennicke<sup>1)</sup> zeigte, daß Ratten selbst nach geringen Konzentrationen des Bromäthyls (2 Vol.-%), die nicht einmal in 1 Stunde Narkose hervorrufen, trotz nachfolgender schneller Erholung doch am nächsten Tage zugrunde gingen. Dreser führt diese Späterscheinungen auf ein Umwandlungsprodukt des Bromäthyls zurück, das sehr lange im Organismus zurückgehalten wird (s. Ausscheidung).

Über die Kombination des Bromäthyls mit Chloroform, Äther und Cocain (Szuman) liegen lediglich klinische, aber keine experimentellen Beobachtungen vor.

---

<sup>1)</sup> W. Hennicke, Inaug.-Diss. Bonn 1895.



# Alkohol.

Von

M. Kochmann-Halle.

Mit 24 Textabbildungen.

## Alkohol.

Äthylalkohol  $C_2H_5OH$  Mol.-Gew. 46,05.

**Allgemeine Eigenschaften.** Klare, farblose, leicht entzündbare Flüssigkeit, die mit schwach leuchtender Flamme brennt. Absoluter Alkohol riecht eigenartig, schmeckt brennend und verändert Lackmuspapier nicht. Spez. Gew. 0,796 bis 0,797, Siedepunkt  $78,4^\circ$  bei 760 mm Hg. Bei  $-129^\circ$  wird er dickflüssig und erstarrt bei  $-130,5^\circ$ . Nach Regnault läßt sich die Dampftension bei  $-20^\circ$  bis  $+55^\circ$  durch die Formel wiedergeben:  $\log F = 5,5431975 - 5,019451 \cdot \alpha^t$ , wo  $F$  = Dampftension,  $\log \cdot \alpha = 1,9972021$ ,  $t = T + 20$  ( $T$  = Temperatur des Dampfes). Elektrisches Leistungsvermögen 26,31. Die Verbrennungswärme beträgt nach Berthelot und Matignon<sup>1)</sup> 7,1 Kalorien. Absoluter Alkohol ist sehr hygroskopisch, mischt sich mit Wasser unter Wärmeentwicklung und Kontraktion, deren Maximum ungefähr der Formel  $C_2H_5OH + 3 H_2O$  (49,836 Vol. Wasser und 53,939 Vol. Alkohol von  $0^\circ$ ) entsprechen. Durch Destillation lassen sich die letzten Anteile Wasser nicht entziehen, das man aber durch gegläute Pottasche oder geglühtes Kupfervitriol entfernen kann. Nach Winkler<sup>2)</sup> enthält der käufliche absolute Alkohol Wasser und Aldehyd. Zur Entfernung des letzteren dient Silberoxyd, zur völligen Trocknung wird metallisches Calcium benutzt. Auch Ätzkalk und im großen Chlorcalcium können zur vollen Entwässerung verwendet werden.

Unter Spiritus versteht man nach dem Deutschen Arzneibuch (5. Aufl.) einen Alkohol mit einem Gehalt von etwa 91 Vol.-% reinen Alkohol. Spiritus dilutus, verdünnter Weingeist, enthält 68—69 Vol.-% Alkohol.

Nach dem Deutschen Arzneibuch muß jeder Alkohol folgenden Anforderungen entsprechen: Er darf nicht fremdartig riechen und muß sich mit Wasser ohne Trübung mischen (Fuselöl). Dampft man eine Mischung von 10 ccm Weingeist und 0,2 ccm Kalilauge auf 1 ccm ein und übersättigt dann mit verdünnter Schwefelsäure, so darf kein Geruch nach Fuselöl auftreten. — Werden 5 ccm Schwefelsäure in einem mit dem zu untersuchenden Weingeist gespülten Probierrohr mit 5 ccm Weingeist überschichtet, so darf sich zwischen den beiden Flüssigkeiten auch bei längerem Stehen keine rosarote Zone bilden (Melassespiritus). — Die rote Farbe einer Mischung von 10 ccm Weingeist und 1 ccm Kaliumpermanganatlösung darf nicht vor Ablauf von 20 Minuten

<sup>1)</sup> Berthelot u. Matignon, Compt. rend. de l'Acad. des Sc. **114**, Nr. 21. Zit. nach Virchow-Hirschs Jahresbericht 1892. I. 131:

<sup>2)</sup> L. W. Winkler, Chem. Ber. **38**, 3612. (1905).

in Gelb übergehen (Aldehyd). — Wird eine Mischung von 10 ccm Weingeist, 10 ccm Wasser und 1 ccm Silbernitratlösung mit so viel Ammoniakflüssigkeit versetzt, daß der entstandene Niederschlag eben wieder gelöst ist, so darf innerhalb 5 Minuten beim Stehen im Dunkeln weder eine Färbung noch eine Trübung auftreten (Aldehyd). — Weingeist darf weder durch Schwefelwasserstoffwasser (Schwermetallsalze), noch durch Ammoniakflüssigkeit gefärbt werden (Extraktivstoffe, Gerbsäure). — 5 ccm Weingeist werden in einem 50 ccm fassenden Kölbchen, das mit einem zweimal rechtwinklig gebogenen, ungefähr 75 cm langen Glasrohr und einer Vorlage verbunden ist, mit kleiner Flamme vorsichtig erhitzt, bis etwa 1 ccm Destillat übergegangen ist. Auf Zusatz der gleichen Menge Natronlauge und 5 Tropfen Nitroprussidnatriumlösung darf eine Rotfärbung, die nach dem vorsichtigen Übersättigen der Flüssigkeit mit Essigsäure in Violett übergeht, nicht auftreten (Aceton). — 5 ccm Weingeist dürfen beim Verdunsten auf dem Wasserbade keinen Rückstand hinterlassen<sup>1)</sup>.

Historisch sei bemerkt, daß der Alkohol für gewöhnlich als Entdeckung des arabischen Arztes Albukasis zu Cordova gilt, der im 11. Jahrhundert zuerst den Weingeist aus dem Wein abdestillierte. Der Name Alkohol (Al-Kohol) soll „Das Feinste“ bedeuten. v. Lippmann<sup>2)</sup> erachtet es aber als feststehend, daß der arabischen Wissenschaft der Weingeist nicht bekannt war. Die Entdeckung des Weingeistes geschah aller Wahrscheinlichkeit nach in Italien durch Alchimisten.

**Vorkommen und Bildung.** Der Äthylalkohol ist fast überall vorhanden. So findet er sich nach Müntz<sup>3)</sup> im Boden und in den Gewässern, in denen er aus verschiedenen Substanzen durch Gärung entsteht. Die Mengen sind naturgemäß sehr gering, etwa 1 g in 1 cbm Flußwasser.

Im pflanzlichen und tierischen Organismus scheint er regelmäßig als Stoffwechselprodukt der Kohlenhydrate vorzukommen. Nicht nur niedrige Pflanzen zerlegen den Zucker durch Gärung und spalten neben Kohlensäure Alkohol ab, sondern auch die Pflanzen, die auf einer Stufe differenzierter physiologischer Tätigkeit stehen. Godlewski und Polseniusz<sup>4)</sup> haben die sich in höheren Pflanzen bildende Menge Alkohols auch quantitativ verfolgt und gefunden, daß zwischen der Alkoholgärung der Pilze und der intramolekularen Atmung der höheren Pflanzen ( $\text{CO}_2$ -Bildung) kein wesentlicher Unterschied bestehe. Kostytschew und Scheloumoff<sup>5)</sup> haben die Bedingungen untersucht, unter denen Alkoholbildung in Weizenkeimen eintritt. Bei freiem Luftzutritt konnte Alkoholbildung bei keimfähigen Keimen nicht festgestellt werden. Bei nicht vollkommener Aeration traten beträchtliche Mengen auf, und nicht keimfähige Keime ließen ihn auch bei vollem Luftzutritt entstehen. Die Bildung des Alkohols aus Dextrose durch die Hefe (*Saccharomyces cerevisiae*) ist ein allgemein bekannter Vorgang und für die Herstellung des Alkohols im Großen von Bedeutung. Nicht die Zellen des Hefepilzes als solche, sondern ein von ihnen ausgearbeitetes Ferment, Zymase, bedingt die Umsetzung des Zuckers. Schon Liebig<sup>6)</sup> hat die Gärtätigkeit als Fermentwirkung angesprochen, aber erst E. Buchner<sup>7)</sup> ist es gelungen, dieses Ferment experimentell

<sup>1)</sup> Vergl. F. Beilstein, Organische Chemie. Hamburg, Leipzig. Bd. I (1893).

<sup>2)</sup> O. v. Lippmann, Chem. Centralbl. **83**, II, 2, 2044 (1912).

<sup>3)</sup> A. Müntz, Compt. rend. de l'Acad. des Sc. **92**, 499 (1881).

<sup>4)</sup> E. Godlewski u. F. Polseniusz, Anzeigen d. Akad. d. Wiss. in Krakau. 1897, S. 267.

<sup>5)</sup> S. Kostytschew u. A. Scheloumoff, Ber. d. dtsh. bot. Ges. **31**, 422 (1914).

<sup>6)</sup> J. v. Liebig, Ann. d. Chem. u. Pharm. **153**, 1 u. 137 (1869).

<sup>7)</sup> E. Buchner, Ber. d. Dtsch. Chem. Ges. **30**, 117 (1897).

nachzuweisen. Die Aktivierung des Fermentes geschieht durch die Einwirkung eines im gekochten und filtrierten Hefesaft befindlichen Ko-Enzyms, das durch Kochen nicht angegriffen wird, dialysiert und durch 75% Alkohol gefällt wird (Harden und Young<sup>1</sup>). Nach Buchner und Hahns<sup>2</sup>) Angabe ist dieses Ko-Ferment ein Phosphorsäureester. Die intermediären Stoffwechselprodukte, die bei der Spaltung der Dextrose in Alkohol und Kohlensäure entstehen ( $C_6H_{12}O_6 = 2 C_2H_5OH + 2 CO_2$ ), und die für Stoffwechselvorgänge von allgemeiner biologischer Bedeutung sind, beanspruchen infolgedessen das größte Interesse. Jedoch kann hier nicht des näheren darauf eingegangen werden. Auch Schimmelpilze können unter besonderen Umständen Alkohol aus Glucose bilden (Borchardt<sup>3</sup>), Emmerling<sup>4</sup>) u. a.). Stoklasa<sup>5</sup>) und seine Mitarbeiter geben, nicht ohne Widerspruch gefunden zu haben, an, daß auch die Organe höherer Tiere ein Enzym enthalten, das imstande ist, aus Zucker Alkohol zu bilden. Ob damit die Anwesenheit von Alkohol in tierischen Geweben als regelmäßiger Bestandteil zusammenhängt, oder ob dieser Alkohol auf bakterielle Zersetzung im Darm, z. B. aus Zellulose, zurückzuführen ist (Arnheim und Rosenbaum<sup>6</sup>) läßt sich bisher nicht mit Sicherheit entscheiden. (Siehe darüber Taylor<sup>7</sup>) und Ford<sup>8</sup>)). Auch bei der Glykolyse im Blut entsteht nach Lépine und Boulud<sup>9</sup>) neben  $CO_2$  und Milchsäure Alkohol. Die Tatsache aber, daß in den Geweben, beispielsweise Muskeln, immer Spuren von Alkohol nachweisbar sind, kann nicht mehr bestritten werden (Rajewsky<sup>10</sup>), Béchamp<sup>11</sup>), Landsberg<sup>12</sup>)). Maignon<sup>13</sup>) ist der Ansicht, daß die Gewebe, insbesondere der Muskel, Alkohol aus Glykose zu bilden imstande sind, aber auch wieder zu zerstören vermag, und Reach<sup>14</sup>) glaubt, daß der Alkohol in Form eines Esters im Muskel vorgelagert sei. Von beiden Forschern wurden auch quantitative Bestimmungen über den „normalen“ Alkohol der Gewebe ausgeführt.

Tabelle 1.

In 100 g	Maignon	Reach
Muskel . . . . .	31 mm <sup>3</sup>	1,7 (16,0 in altem Fleisch)
Herz . . . . .	22 „	
Leber . . . . .	18 „	
Niere . . . . .	19 „	
Lunge . . . . .	15 „	
Hirn . . . . .	16 „	
Blut . . . . .	21 „	
Harn . . . . .	17 „	

**Nachweis des Alkohols.** Zum qualitativen Nachweis erwärmt man die zu prüfende Flüssigkeit, setzt etwas Jod und dann Kalilauge bis zur Ent-

<sup>1</sup>) A. Harden u. W. J. Young, Journ. of physiol. **32**, I, (1905).

<sup>2</sup>) E. Buchner u. H. Hahn, Biochem. Zeitschr. **19**, 191 (1909).

<sup>3</sup>) A. J. Borchardt, Verhandl. d. 12. Vers. russ. Naturf. u. Ärzte **12**, 386 (1910).

<sup>4</sup>) O. Emmerling, Ber. d. Dtsch. Chem. Ges. **30**, 454 (1897).

<sup>5</sup>) J. Stoklasa u. F. Czerny, Ber. d. Dtsch. Chem. Ges. **36**, 4058 (1903).

<sup>6</sup>) J. Arnheim u. A. Rosenbaum, Zeitschr. f. physiol. Chem. **40**, 220 (1903/04).

<sup>7</sup>) A. E. Taylor, Journ. of biol. chem. **15**, 217 (1913).

<sup>8</sup>) W. H. Ford, Journ. of physiol. **34**, 430 (1906).

<sup>9</sup>) R. Lépine u. Boulud, Dtsch. med. Wochenschr. 1902, S. 57.

<sup>10</sup>) A. Rajewsky, Pflügers Arch. f. d. ges. Physiol. **11**, 122 (1876). (Bekam positive Jodoformprobe in verschiedenen Organdestillaten.)

<sup>11</sup>) J. Béchamp, Compt. rend. de l'Acad. des Sc. **89**, 573 (1879).

<sup>12</sup>) G. Landsberg, Zeitschr. f. physiol. Chem. **41**, 505 (1904).

<sup>13</sup>) F. Maignon, Compt. rend. de l'Acad. des Sc. **140**, 1063 (1905).

<sup>14</sup>) F. Reach, Biochem. Zeitschr. **3**, 326 (1907).



färbung hinzu. Beim Erkalten scheidet sich Jodoform in sechseckigen Tafeln aus (Aceton, Aldehyd und Milchsäure geben die gleiche Reaktion). Schüttelt man verdünnten Alkohol anhaltend mit Benzoylchlorid und überschüssiger Natronlauge bis zur bleibenden alkalischen Reaktion, so bildet sich der Benzoesäureester, der am Geruch erkannt wird. Oder man säuert die zu untersuchende Flüssigkeit mit Schwefelsäure stark an und setzt so viel verdünnte Kaliumbichromatlösung hinzu, daß die Flüssigkeit deutlich gelb erscheint. Beim Erwärmen tritt Grünfärbung auf durch Bildung von Chromoxydsulfat. Beim qualitativen Nachweis mit Neßlerschem Reagens oder der Jodoformprobe nach Lieben läßt sich der Alkohol noch in einer Verdünnung von 1 : 100 000 nachweisen.

Quantitativ läßt sich der Alkohol durch die verschiedensten Methoden bestimmen. Ist er dampfförmig in der Luft vorhanden, so wird er mit der Bunte-Burette gasanalytisch bestimmt, indem er unter Quecksilber als Sperrflüssigkeit aufgefangen und durch Wasser absorbiert wird. Oder man leitet die alkoholhaltige Luft durch Wasser und bestimmt ihn in der wässerigen Lösung. Die gebräuchlichste Methode, ihn in wässerigen Lösungen zu bestimmen, ist die pyknometrische, vorausgesetzt, daß nicht zu kleine Konzentrationen vorhanden sind. Im anderen Fall wird er abdestilliert und in einem kleinen Volumen Wasser aufgefangen und diese angereicherte Alkohollösung im Pyknometer gewogen, d. h. das spezifische Gewicht der Lösung bestimmt. Mit Hilfe der Windischschen Tabellen läßt sich der Alkoholgehalt ablesen. Über Einzelheiten der Methode vgl. Pringsheim<sup>1)</sup>. Auch durch die Gefrierpunktsbestimmung läßt sich der Alkohol in wässerigen Lösungen bestimmen (Gaunt)<sup>2)</sup>. Bei kleinen Alkoholmengen und -konzentrationen ist das Verfahren von Nicloux<sup>3)</sup> gebräuchlich geworden. Das Prinzip der Methode beruht darauf, daß man nach und nach geringe Mengen von Kaliumbichromat in Gegenwart von Schwefelsäure in der Wärme zufügt. Ist der gesamte Alkohol oxydiert, so schlägt die blaugrüne Färbung in eine gelbliche Tönung um. Pringsheim, Hamill<sup>4)</sup> u. a. haben das Verfahren etwas abgeändert. Andere Methoden stammen von Argenson<sup>5)</sup>, Stoecklin<sup>6)</sup>, Bärendrecht<sup>7)</sup>.

Methoden, durch die der Alkohol in tierischen Organen quantitativ bestimmt wird, sind von Nicloux, Pringsheim, und Schülern Gepperts, Kühn<sup>8)</sup> und Martenstein<sup>9)</sup> u. a. angegeben worden. Man versetzt den alkoholhaltigen Organbrei oder Blut mit der achtfachen Menge Wasser unter Pikrinsäure- oder Schwefelsäurezugabe und destilliert den Alkohol mit den Wasserdämpfen ab, indem man den Destillationskolben auf dem Wasserbade erwärmt und den Alkohol in Wasser auffängt. Wenn  $\frac{3}{5}$  der Organflüssigkeit abdestilliert sind, befindet sich der gesamte Alkohol in der Wasservorlage. In der wässerigen Lösung wird er nach den erwähnten Methoden bestimmt.

<sup>1)</sup> H. Pringsheim, In E. Abderhaldens Handbuch der biochem. Arbeitsmethoden 2, 3. Berlin-Wien. (1910).

<sup>2)</sup> R. Gaunt, Zeitschr. f. analyt. Chemie 44, 106 (1905).

<sup>3)</sup> M. Nicloux, Bull. de la Soc. de chim. de Paris. 3. Serie. 35, 330 (1906).

<sup>4)</sup> P. Hamill, Journ. of physiol. 39, 476 (1910).

<sup>5)</sup> G. Argenson, Bull. de la Soc. chim. 27, 1000 (1903).

<sup>6)</sup> E. de Stoecklin, Compt. rend. de l'Acad. des Sc. 150, 43 (1910).

<sup>7)</sup> H. P. Bärendrecht, Zeitschr. f. analyt. Chemie 52, 167 (1913).

<sup>8)</sup> H. Kühn, Inaug.-Diss. Gießen 1912.

<sup>9)</sup> K. Martenstein, Inaug.-Diss. Gießen 1911.

Tabelle 2.

Übersicht über den Alkoholgehalt des Spiritus und der alkoholischen Getränke.

Alkohol absoluter der Pharmacopoe . . . . .	etwa 99,5 %
Spiritus . . . . .	etwa 91 %
Spiritus dilutus . . . . .	etwa 69 %
Biere:	
Braunbier . . . . .	1—3 %
Weißbier und Lichtenhainer . . . . .	etwa 1,5 %
Lagerbier . . . . .	3—3,5 %
Bayrische Exportbiere . . . . .	4—5 %
Porter, Ale . . . . .	etwa 7—8 %
Weine:	
Obstweine . . . . .	5—6 %
Moselwein . . . . .	8 %
Rheinwein . . . . .	8—10 %
Französischer Rotwein . . . . .	9—10 %
Champagner . . . . .	10—12 %
Ungarische und spanische Weine . . . . .	15—20 %
Sherry . . . . .	bis 22 %
Likör und Schnaps:	
Korn, Kümmel usw. . . . .	20—30 %
Genever . . . . .	49 %
Wudky . . . . .	50 %
Whisky . . . . .	55—60 %
Rum und Arrac . . . . .	50—60 %
(Spiritus e Vino, Mindestgehalt 38%).	

**Wirkung auf Eiweiß, Lipoides usw. sowie Fermente.** Schon Ranke<sup>1)</sup> zeigte, daß eine klarfiltrierte Myosinlösung durch Alkohol ebenso wie durch Chloroform getrübt wird. In der Folge erwies es sich, daß alle nativen Eiweißstoffe aus ihren wässrigen Lösungen durch Alkohol gefällt werden, und zwar um so schneller, je höher die Temperatur und je stärker die Konzentration des Alkohols ist (Hermann<sup>2)</sup>), und daß ihr Dispersitätsgrad durch Alkohol eine Verminderung erfährt. Die Fällung geht um so besser vor sich, je mehr Neutralsalze in der Lösung vorhanden sind. Spiro<sup>3)</sup> stellte fest, daß alle Alkohole der Fettreihe entsprechend der zugesetzten Menge den Koagulationspunkt durch Hitzeeinwirkung herabsetzen. Tebb<sup>4)</sup> untersuchte, bei welchen Konzentrationen des Alkohols reine Albuminstoffe bis auf geringe, kaum noch nachweisbare Spuren aus ihren wässrigen Lösungen mit 0,75% Natriumchlorid ausgefällt werden. Nach Tebb's Ansicht gelingt die Fällung um so leichter, je größer das Molekül ist.

Tabelle 3.

	Alkohol		Alkohol
Fibrinogen . . . . .	30%	Eieralbumin . . . . .	40%
Serumeuglobulin . . . . .	25%	Paramyosinogen . . . . .	20%
Serumpseudoglobulin . . . . .	50%	Myosinogen . . . . .	60%
Serumalbumin . . . . .	50%	Lactalbumin . . . . .	80—85%
Eiereuglobulin . . . . .	20%	Caseinogen . . . . .	90%
Eierpseudoglobulin . . . . .	65%		

Nach Batelli und Stern<sup>5)</sup> werden die Nucleoproteide der Leber durch eine molare<sup>4)</sup> Alkoholkonzentration von 3,33 (etwa 15%) ausgefällt. Läßt man

<sup>1)</sup> H. Ranke, Zentralbl. f. d. med. Wissensch. 5, 209 (1867).

<sup>2)</sup> L. Hermann, Lehrb. d. exp. Toxikologie. Berlin 1874.

<sup>3)</sup> K. Spiro, Hofmeisters Beiträge z. chem. Physiol. u. Pathol. 4, 300 (1903).

<sup>4)</sup> M. Ch. Tebb, Journ. of physiol. 30, 25 (1904).

<sup>5)</sup> F. Batelli u. L. Stern, Biochem. Zeitschr. 52, 226 (1913).

die Lösungen des Alkohols nur kurze Zeit auf die Eiweißkörper einwirken und ersetzt ihn sodann durch Wasser, so geht das Eiweiß wieder in Lösung. Bei längerer Einwirkung dagegen wird das Eiweiß verändert, so daß es sich dann in Wasser nicht mehr löst (Neumeister)<sup>1)</sup>. Eingehend hat E. Frey<sup>2)</sup> die Wirkung des Alkohols auf Serumalbumin untersucht. Schon geringe Alkoholkonzentrationen fällen es quantitativ aus der Lösung aus. Wird trockenes Eiweiß mit verschieden konzentriertem Alkohol vorbehandelt, so zeigt sich, daß Alkohollösungen von mittlerer Konzentration das Eiweiß im Sinne einer irreversiblen Fällung verändern. Zunächst nimmt diese Wirkung mit steigendem Alkoholgehalt zu, dann aber wird es durch konzentrierten Alkohol nicht mehr verändert, die Umwandlung des genuinen Eiweißes in die ausgefällte unlösliche Form hört auf.

Tabelle 4.

Albumin, trocken						
bleibt 12 Stunden in % Alkohol	dieser abgegossen, gekocht	Bodensatz		Alkohol entfernt		
		im Alkohol	mit Filterpapier getrocknet	Wasser darauf Bodensatz	Wasser	Wasser abgegossen, gekocht
30	klar	weiße, ge- quollene Ge- rinnsel	weich	bleibt ge- quollen, weiß	trüb	trüber, fällt aus
50	klar	gelb-weiß et- was gequollen	halbweich	quillt deut- lich	klar	klar
70	klar	ziemlich fest, gelb	ziemlich fest	quillt etwas	klar	klar
80	klar	nicht gequol- len, gelb	fast hart	quillt deut- lich	klar	klar
96	klar	ganz fest, gelb, hart	hart, spröde	quillt sehr stark, löst sich	sehr trüb	starke Fällung

Während nun bei 30 und 50% Alkohol das trockne Eiweiß quillt, nimmt die Quellung bei weiterer Steigerung des Alkoholgehaltes ab. Schwemmt man den Bodensatz alsdann mit Wasser auf, so quillt er deutlich auf, wenn er aus höheren oder niederen Konzentrationen kommt. Am geringsten ist die Quellung nach Vorbehandlung mit 70% Alkohol. Nach Einwirkung des 30 und 96proz. Alkohols geht das Eiweiß in Wasser zum Teil wieder in Lösung, während die Vorbehandlung mit 50, 60 und 80% Alkohol die Löslichkeit vollkommen aufhebt. Je konzentrierter der Alkohol ist, desto weniger verändert er das Aussehen des Eiweißes, während niedere Konzentrationen sehr stark eindringen, Quellung veranlassen und unter Umständen das Eiweiß zur Koagulation bringen, dringt der Alkohol bei hohen Konzentrationen gar nicht ein und verändert es auch nicht. Es zeigt sich, daß nur mittlere Konzentrationen das Eiweiß im Sinne einer Koagulation beeinflussen, so daß es nach Vorbehandlung mit diesem Alkohol in Wasser gebracht, die Quellungsfähigkeit und Löslichkeit in Wasser einbüßt. Das Maximum dieser Wirkung liegt bei 60 bis 70% Alkohol, weil die Kurve der Eindringungsfähigkeit und die des Fällungsvermögens sich bei dieser Konzentration schneiden. An der Fibrinflocke

<sup>1)</sup> R. Neumeister, Lehrbuch d. physiol. Chemie. 2. Aufl. Jena 1897.

<sup>2)</sup> E. Frey, Dtsch. med. Wochenschr. 1912, Nr. 35, Sonderabdruck.



nach M. B. Fischer wurden unter Kochmanns Leitung Versuche angestellt, die zeigten, daß der Äthylalkohol entquellend bzw. quellungshemmend wirkt. Wenn das Maximum der Wirkung erreicht ist und dann der Alkohol gegen giftfreie Lösung umgewechselt wird, so ist die Wirkung vollkommen reversibel. Ob auch in niedrigen Konzentrationen eine quellungsfördernde Wirkung vorhanden ist, müssen weitere Versuche lehren. Bei 1% scheint dies der Fall zu sein.

Im Zusammenhang mit der irreversiblen Veränderung des Eiweißes durch Alkohol in bestimmten Konzentrationen steht die von Kodama<sup>1)</sup> mit Hilfe der Anaphylaxiereaktion gefundene Tatsache, daß Organstücke, die in absolutem Alkohol aufbewahrt wurden, ihre spezifische Eiweißnatur eingebüßt haben. Auch die sonstigen antigenen Fähigkeiten des Eiweißes, z. B. des Pferdefleisches, werden vernichtet, und zwar um so schneller, je konzentrierter der Alkohol ist. Letzteres trifft aber nur zu, wenn der Alkohol auf frisches Fleisch einwirkt. Bei Verwendung von getrocknetem Fleisch ist die Wirkung

bei 60—70% Alkohol am stärksten. Man kann aber ohne Zwang annehmen, daß bei frischem Fleisch das gleiche Verhältnis obwaltet, indem durch den Wassergehalt des frischen Fleisches der absolute Alkohol bis auf 70% verdünnt wird.

Wir haben oben gesehen, daß die Anwesenheit von Neutralsalzen die Eiweißfällung durch Alkohol begünstigt. In ähnlicher Weise vermag dies auch

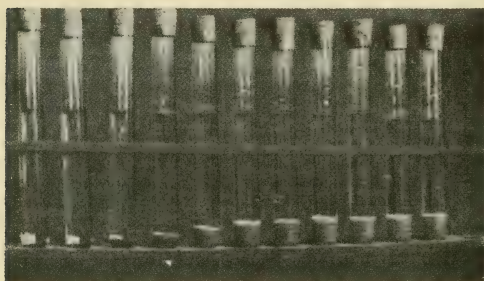


Abb. 1. Einfluß des Äthylalkohols auf die Quellung der Fibrinflocke.

der Zusatz von Säure. Diese Tatsache wurde sogar zur Bestimmung des Säuregrades der Milch zu verwenden gesucht. Annähernd läßt sich auch wirklich die Säuremenge in der Milch auf diese Weise abschätzen (Henkel)<sup>2)</sup>.

Auch für andere Kolloide, z. B. Gelatine, ergeben sich nach Frey<sup>3)</sup> ähnliche Verhältnisse wie für das Eiweiß. Mit steigender Konzentration nimmt die Quellung fortschreitend ab, die fällende Wirkung ist aber bei mittleren Konzentrationen am größten, bei denen sich die Gelatine weißlich verfärbt, während sie bei niederen und hohen Konzentrationen klar bleibt. Über die Quellung, d. h. die Wasseraufnahme der Gelatine in verschiedenen Alkohollösungen gibt folgende Tabelle Aufschluß:

Tabelle 5.

Aus 30% Alkohol nimmt die Gelatine	4,17% ihres Gewichtes H <sub>2</sub> O auf			
„ 50% „ „ „ „	3,06% „ „ „ „			
„ 70% „ „ „ „	1,57% „ „ „ „			
„ 80% „ „ „ „	1,33% „ „ „ „			
„ 96% „ „ „ „	0,75% „ „ „ „			

<sup>1)</sup> Kodama, Zeitschr. f. Hyg. u. Infektionskrankh. **74**, 30 (1913).

<sup>2)</sup> Th. Henkel, Milchwirtschaftl. Zentralbl. **3**, 340, 378 (1907).

<sup>3)</sup> E. Frey, Dtsch. med. Wochenschr. 1912, Nr. 35, Sonderabdruck.

Schon Hofmeister<sup>1)</sup> hat die wichtige Entdeckung gemacht, daß die Quellung von Leimscheiben in Alkohollösungen höherer Konzentration abnimmt, in Lösungen unter 1% dagegen begünstigt wird. Ebenso werden Leimlösungen und Lösungen von Mucin durch Alkohol gefällt, die Niederschläge bleiben aber in Wasser löslich.

Ebenso wie durch andere Narkotica (siehe Chloroform) werden auch durch Alkohol die **Lipoide** verändert. In Lecithinlösungen verursacht nach Berczeller<sup>2)</sup> der Zusatz von Alkohol ein erhebliches Ansteigen der Oberflächenspannung. Es tritt eine Vergrößerung der Teilchen ein, bevor es zu einer sichtbaren Fällung kommt. Auch Goldschmidt und Pribram<sup>3)</sup> haben eine Ausflockung von Lecithinemulsionen feststellen können.

Es hat also den Anschein, daß der Alkohol ebenso wie andere Narkotica die Kolloide zur Flockung bringen kann. Für Eiweiß, Gelatine und Lecithin liegen, wie wir gesehen haben, experimentelle Beweise vor.

Die Wirkung der **Fermente** wird durch Alkohol in passender Konzentration aufgehoben, und zwar bei kürzerer Einwirkung oder geringeren Konzentrationen im Sinne einer reversiblen, durch längere Einwirkung und höhere Konzentrationen im Sinne einer irreversiblen Lähmung. Durch ganz hohe Konzentrationen von Alkohol können die Fermente gefällt werden.

Die Lähmung der Fermenttätigkeit und vielleicht auch die Fällung steht nach Chapman<sup>4)</sup> in ursächlichem Zusammenhang mit der eiweißfällenden Wirkung der Narkotica der Fettreihe überhaupt. Daß ganz geringe Konzentrationen die Fermenttätigkeit zu vergrößern imstande sind, geht aus den Angaben verschiedener Forscher hervor, die auf diesen Punkt geachtet haben. So macht Klikowicz<sup>5)</sup> darauf aufmerksam, daß 15% Alkohol die Pepsinverdauung aufhebt, 10% stark hemmt, 5% aber in einer Reihe von Fällen die Peptonisierung befördert. Auch Chittenden und Mendel<sup>6)</sup> sahen bei Einwirkung von 1—2% Alkohol entweder gar keine Änderung der proteolytischen Tätigkeit des Magensaftes oder eine Vermehrung der Verdauungskraft für Proteinstoffe. Auch die amylytische Wirkung nicht zu verdünnten Speichels erfährt durch 5% Alkohol eine leichte Zunahme.

Die verschiedenen Fermente zeigen gegenüber der schädigenden Wirkung des Alkohols insofern ein wechselndes Verhalten, als die Konzentrationen, bei denen die Fermenttätigkeit aufgehoben wird, für die einzelnen Fermente ganz verschieden sind. So gibt H. Mayer<sup>7)</sup> an, daß Emulsin durch eine Alkohollösung von 1 : 28, Myrosin durch eine solche von 1 : 35, Diastase bei 1 : 3, Invertin bei 1 : 10, Pepsin bei 1 : 6, Pankreatin bei 1 : 6 gehemmt werden. Aber auch die Angaben über die lähmenden Konzentrationen des Alkohols in seiner Wirkung auf das gleiche Ferment, z. B. Pepsin, sind außerordentlich schwankend, wie umseitige Tabelle zeigt.

Die Unterschiede sind einerseits auf die verschiedene Herstellung und Wirksamkeit des Fermentes, andererseits auf die verschiedene Methodik des Versuches zurückzuführen. Bei letzterer dürfte die angewandte Menge von Ferment und zu verdauendem Eiweiß im Verhältnis zum Alkohol von aus-

<sup>1)</sup> F. Hofmeister, Arch. f. experim. Pathol. u. Pharmakol. **28**, 223 (1891).

<sup>2)</sup> L. Berczeller, Biochem. Zeitschr. **66**, 225 (1914).

<sup>3)</sup> R. Goldschmidt u. E. Pribram, Zeitschr. f. experim. Pathol. u. Therap. **6**, 1 (1909).

<sup>4)</sup> G. H. Chapman, Internat. Zeitschr. f. phys.-chem. Biol. **1**, 293 (1914).

<sup>5)</sup> Klikowicz, Virchows Archiv **102**, 360 (1885).

<sup>6)</sup> R. H. Chittenden u. L. B. Mendel, Amer. Journ. of the med. sciences 1896. Zit. nach Malys Jahresber. d. Tierchemie **26**, 403 (1896).

<sup>7)</sup> H. Mayer, Inaug.-Diss. Dorpat 1880.

Tabelle 6.

Unwirksam oder fallend %	Verlangsamung %	Aufhebung %	Autor und Jahr
	14		Mayer 1880 <sup>1)</sup>
5	20		Petit 1880 <sup>2)</sup>
1—3	5	14	Fleischer 1881 <sup>3)</sup>
5	10—20	< 20	Buchner 1881 <sup>4)</sup>
	< 10	20	Bikfalvi 1884 <sup>5)</sup>
5 Zunahme	10	15	Klikowicz 1885 <sup>6)</sup>
	2	15	Schütz 1885 <sup>7)</sup>
1—2 Zunahme	5—10—18	< 20	Chittenden und Mendel 1896 <sup>8)</sup>
	2		Linossier 1899 <sup>9)</sup>
	5—10		Laborde 1899 <sup>10)</sup>
12,5			Thibault 1902 <sup>11)</sup>
	0,5—0,75		Pawlowsky 1903 <sup>12)</sup>
5	10—30	< 30	Fujitani 1905 <sup>13)</sup>

schlaggebender Bedeutung sein; denn es ist natürlich nicht gleichgültig, ob sich die gleiche Menge von Alkohol auf eine bestimmte Menge von Ferment oder das Vielfache verteilt und ob der Alkohol mit größeren oder kleineren Eiweißmengen in Berührung kommt, auf dessen Oberfläche es unter Umständen adsorbiert wird. Ganz unübersehbar werden die Verhältnisse, wenn natürliche fermenthaltige Verdauungsflüssigkeiten mit ihrem Gehalt an Eiweiß, Fett, Schleim usw. zum Versuch benutzt werden. Mit einem Wort, die Verteilung des Alkohols auf Fermente und zu verdauendes Substrat kann die Wirkung des Alkohols in erheblichem Maße beeinflussen. Nur so kann man es sich erklären, daß ein Forscher einen Alkoholgehalt von 0,5 bis 0,75% schon schädigend fand, während ein anderer 12,5% als unwirksam anspricht.

Die Beeinflussung anderer Fermente als des Pepsins durch Alkohol wird durch folgende Angaben veranschaulicht. Watson<sup>14)</sup> sah lediglich eine Hemmung der diastatischen Tätigkeit des Speichels, Chittenden und Mendel<sup>15)</sup> beobachteten bei 5% Alkoholgehalt eine leichte Zunahme der Speichelverdauung, während höhere Konzentrationen sie verzögerten. Seegen<sup>16)</sup> konnte sogar durch 47,5% Alkohol kaum eine Aufhebung der fermentativen Tätigkeit des Speichels nachweisen. Erst durch einen Gehalt von 66,5% wurde sie

<sup>1)</sup> H. Mayer, Inaug.-Diss. Dorpat 1880.

<sup>2)</sup> Petit, Journ. de thérap. 1880, nach Klikowicz, l. c.

<sup>3)</sup> R. Fleischer, Jahresber. d. Ges. f. Nat. u. Heilk., Dresden 1881, S. 77, nach Schmidts Jahrb. **192**, 83 (1881).

<sup>4)</sup> W. Buchner, Dtsch. Arch. f. klin. Med. **29**, 537 (1881).

<sup>5)</sup> K. Bikfalvi, Orvostor mészetia domanyi. Ertesito 1884, nach Virchow-Hirschs Jahresbericht 1885, I, 128.

<sup>6)</sup> Klikowicz, l. c.

<sup>7)</sup> E. Schütz, Prag. med. Wochenschr. Nr. 20, 1885.

<sup>8)</sup> R. H. Chittenden u. L. B. Mendel, l. c.

<sup>9)</sup> G. Linossier, Compt. rend. de la soc. de biol. **51**, 887 (1899).

<sup>10)</sup> E. Laborde, Compt. rend. de la soc. de biol. **51**, 821 (1899).

<sup>11)</sup> E. Thibault, Journ. de Pharm. et de Chim. **15**, 161 (1902), nach Malys Jahresber. d. Tierchemie **32**, 391 (1902).

<sup>12)</sup> I. Pawlowsky, Arbeiten der med.-chem. Labor. d. Kais.-Univ. Tomsk, herausgegeben von Prof. Fr. Krüger, 1903, S. 53.

<sup>13)</sup> J. v. Fujitani, Arch. internat. de pharmacodyn. et de thérap. **14**, 1 (1905).

<sup>14)</sup> W. H. Watson, Journ. Chem. Soc. 1879, S. 539.

<sup>15)</sup> R. H. Chittenden u. L. B. Mendel, l. c.

<sup>16)</sup> J. Seegen, Sitzungsber. d. Kais. Akad. d. Wiss. Wien, Mathem.-naturw. Kl., **111**, III, 291 (1902).



auf  $\frac{1}{3}$  bis  $\frac{1}{2}$  herabgemindert. Das diastatische Ferment des Pankreas zeigt nach Gizelt<sup>1)</sup> durch Alkohol eine Schädigung. Nach Biczfalvi (l. c.) ist 20% Alkohol ohne Einfluß auf die Fermentverdauung, die auch durch 60% Alkohol noch nicht vollständig aufgehoben wird. Auch Seegen fand die Wirkung des Alkohols nur sehr gering. Das Pankreastrypsin, bzw. die proteolytische Wirkung des Pankreas wird nach Gizelt durch Alkohol beschleunigt. Linossier gibt als beschleunigende Konzentration für Trypsin 2% Alkohol an. Chittenden und Mendel sahen bei 2—3% eine Verlangsamung der fermentativen Tätigkeit eintreten. Die Fettverdauung des Pankreas wird nach Gizelt vom Alkohol im Gegensatz zu den proteolytischen und diastatischen Fermenten gefördert, was aber nicht auf eine unmittelbare Einwirkung auf das Ferment zu beziehen ist, sondern auf eine schnelle Umwandlung des Profermentes in das aktive Ferment. Biczfalvi untersuchte die Einwirkung des Alkohols auf das Labferment und fand, daß 5% ohne Einfluß sind, 10% die Gerinnung der Milch verzögern. Schöndorff und Victorow<sup>2)</sup> wiesen nach, daß das invertierende Ferment der Leber und Muskeln, das Glykogen zu Zucker umwandelt, durch hohe Konzentrationen von Alkohol vollkommen gelähmt wird. Aber selbst, wenn das gut zerkleinerte Organ mit der doppelten Menge von Alkohol versetzt wird und mehrere Tage lang seiner Einwirkung überlassen bleibt, wird das Ferment nicht vollkommen unwirksam, sobald der Alkohol entfernt wird. Hudson und Paine<sup>3)</sup> untersuchten die Wirkung des Alkohols auf Invertase und zeigten, daß je nach den verwendeten Konzentrationen des Alkohols Inaktivierung, Zerstörung oder Fällung des Fermentes bedingt wird. 70% Alkohol setzt die Aktivität am stärksten herab, die Zersetzungsgeschwindigkeit ist bei 50% Alkohol am größten, von 50% an wird das Ferment sehr schnell gefällt und entgeht alsdann der Zerstörung. Je höher die Alkoholkonzentrationen sind, um so ausgiebiger ist die Ausfällung des Fermentes. Nach Batelli und Stern<sup>4)</sup> werden die sog. Oxydone, Gewebsfermente, die Bernsteinsäure zu oxydieren vermögen, durch 2,97% Normallösung, etwa 13% Alkohol, gelähmt.

Von besonderem Interesse ist die Einwirkung des Alkohols auf die Gärtätigkeit der Hefe, weil ja der Alkohol ein Stoffwechselprodukt der Gärtätigkeit selbst ist. Wenn der Alkohol in einem Gäransatz die Konzentration von 18% erreicht hat, so hört die weitere Spaltung des Zuckers in Kohlensäure und Alkohol auf. Verdünnt man nunmehr den Gäransatz mit Wasser und erniedrigt dadurch die Konzentration des Alkohols, so beginnt von neuem eine Gärtätigkeit. Wird nun von vornherein Alkohol zu der Hefeaufschwemmung hinzugesetzt, so tritt schon bei verhältnismäßig geringer Konzentration eine Verminderung der Gärtätigkeit ein. Kühl<sup>5)</sup> zeigte, daß 5% Alkohol die Gärtätigkeit schon wesentlich hemmt. Nach Kochmann<sup>6)</sup> tritt Verlangsamung, in allerdings sehr verdünnten Hefeaufschwemmungen, sogar schon bei 0,5% Alkoholgehalt ein, wenn man den Alkohol von vornherein dem Gäransatz zufügt. Andererseits konnte Kochmann mit Hilfe des von H. Schulz<sup>7)</sup> angegebenen Gärungsapparates nachweisen, daß noch geringere Konzentrationen 1 : 300—500 die Bildung von Kohlensäure und Alkohol anfangs beschleunigen.

<sup>1)</sup> A. Gizelt, Pflügers Archiv **111**, 620 (1906) und Zentralbl. f. Physiol. **19**, 769, 851 (1906).

<sup>2)</sup> B. Schöndorff u. C. Victorow, Pflügers Archiv f. d. ges. Physiol. **116**, 495 (1907).

<sup>3)</sup> C. S. Hudson u. H. S. Paine, Journ. of the Amer. chem. soc. **32**, 1350 (1910).

<sup>4)</sup> Batelli u. Stern, l. c. S. 266.

<sup>5)</sup> H. Kühl, Apoth.-Ztg. **22**, 728 (1907).

<sup>6)</sup> M. Kochmann, Biochem. Zeitschr. **16**, 391 (1909).

<sup>7)</sup> H. Schulz, Pflügers Archiv f. d. ges. Physiol. **120**, 51 (1907).

Die hemmende Wirkung des Alkohols zu erklären fällt auf Grund der vorliegenden Untersuchungen nicht schwer. A priori war es möglich, daß der Alkohol, wie auch andere Substanzen, entweder die Hefezellen selbst (Vermehrung, Ausarbeitung des Fermentes) oder die Tätigkeit des Fermentes, der Zymase, beeinflußt. Kisch<sup>1)</sup> zeigte, daß die Vermehrung des Pilzes durch kleinere Konzentrationen aufgehoben wird als die Tätigkeit des Fermentes. Bei der hemmenden Tätigkeit sind wohl beide Einflüsse von Bedeutung; denn Hodge<sup>2)</sup> wies nach, daß in sehr dünnen Aufschwemmungen von Hefekulturen schon

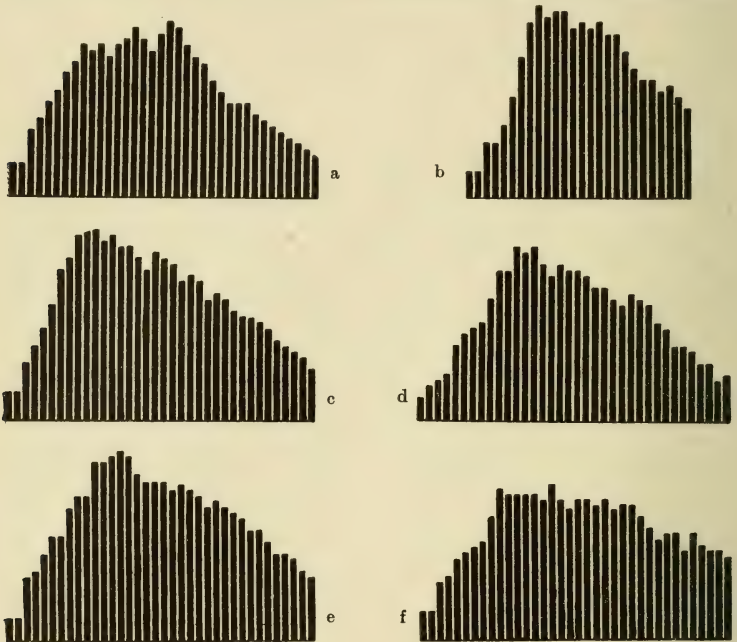


Abb. 2. Jede Säule bedeutet die in 2 Stunden gebildete  $\text{CO}_2$ -Menge.  
 a) ohne Alkohol. b) mit Alkohol 1:400. c) mit Alkohol 1:300.  
 d) 1:500. e) 1:200. f) 1:60.

0,1, ja sogar schon 0,01% Alkohol die Vermehrung der Hefezellen beeinträchtigt, und Warburg<sup>3)</sup> konnte zeigen, daß auch die Zymase selbst durch die Alkohole, darunter auch Äthylalkohol, gelähmt wird. Sie sind geneigt, dies mit der Fähigkeit des Alkohols, Niederschläge in dem Gäransatz hervorzurufen, in Zusammenhang zu bringen. Wie die Beschleunigung der Gärtätigkeit aufzufassen ist, darüber liegen m. E. keine Untersuchungen vor. Wahrscheinlich wird sowohl die Vermehrung der Hefezellen wie eine „erregende Wirkung“ des Alkohols auf die fermentative Tätigkeit der Zymase eine Rolle spielen.

<sup>1)</sup> B. Kisch, Biochem. Zeitschr. **40**, 152 (1912).

<sup>2)</sup> C. F. Hodge, Amer. Physiol. Ges. 1894, Baltimore.

<sup>3)</sup> O. Warburg u. R. Wiesel, Pflügers Archiv f. d. ges. Physiol. **144**, 465 (1912).

Im Anschluß an die Wirkung des Alkohols auf Hefepilze seien die Untersuchungen über Schimmelpilze erwähnt. Coupin<sup>1)</sup> zeigte an *Sterigmato-cystis nigra*, daß Äthylalkohol assimilierbar ist, und Lindner<sup>2)</sup> konnte im Verein mit Cziser nachweisen, daß eine große Anzahl von Hefen (besonders Kahlhefen) und Schimmelpilze in einer Nährlösung, die als einzigen organischen Nährstoff 2—4% Alkohol enthielt, ein kräftigeres Wachstum zeigen. Ein Teil des Alkohols wurde zur Neubildung von Körpersubstanz verbraucht. Das Wachstum vieler Pilze war nach Lindner<sup>3)</sup> in Alkohol sogar kräftiger als in Dextroselösungen.

**Wirkung auf Bakterien.** Die desinfizierende Wirkung des Alkohols ist seit langem bekannt. Über den Grad der Wirkung jedoch sind die Ansichten außerordentlich verschieden gewesen. Buchholz<sup>4)</sup> hat allerdings 1875 gefunden, daß 2% Äthylalkohol gegenüber den Fäulnisregnern des Fleischwassers hemmend einwirken. Aber die Untersuchungen von Robert Koch<sup>5)</sup>, der zeigte, daß Milzbrandbacillen in Serum zwar durch 8% Alkohol in ihrem Wachstum gehemmt werden, daß aber die Sporen sowohl in verdünntem wie unverdünntem Alkohol mehr als 110 Tage lebensfähig bleiben, entwerteten den Alkohol als Desinfektionsmittel. Dieser Befund trug dazu bei, daß Fürbringer<sup>6)</sup> die günstige Wirkung des Alkohols bei der Händedesinfektion fast ausschließlich der fettlösenden Eigenschaft des Alkohols zuschrieb. Aber Ahlfeld<sup>7)</sup> widerlegte 1895 diese Ansicht, indem er zeigte, daß Äther, der Fett außerordentlich gut löst, trotzdem schlechter desinfiziert. Auch die Behauptung Krönigs<sup>8)</sup>, daß die Wirkung des Alkohols bei der Händedesinfektion auf die Schrumpfung der Haut zurückzuführen sei, die dadurch die Bakterien festhält und nicht in die Operationswunde gelangen läßt, wurde von Ahlfeld widerlegt. Ahlfeld nimmt neben einem spezifischen Einfluß auf die Bakterien die Wasserentziehung des Alkohols als Ursache der Desinfektionswirkung an.

Von 1897 an mehren sich die experimentellen Arbeiten über den Alkohol. Aus diesen geht hervor, daß geringe Konzentrationen des Äthylalkohols „stimulierend“ auf das Wachstum der Bakterien einwirken können. So sah Balser<sup>9)</sup>, daß 1% das Wachstum von farbstoffbildenden Bakterien vermehrt. In etwas höheren Konzentrationen wirkte er jedoch schon hemmend ein. Buchholz zeigte die hemmende Wirkung gegenüber Fäulnisregnern mit 2%-Lösungen. Balser fand bei derselben Konzentration Wachstumshemmung bei bedingt pathogenen Bacillen. Noch höhere Konzentrationen können die vegetativen Formen der Bakterien abtöten. Dabei zeigt sich, daß den mittleren Konzentrationen die stärkste Wirkung auf die Bakterien zukommt. Die Angaben schwanken zwischen 40 und 70%. Die einwandfreiesten Arbeiten schreiben ziemlich übereinstimmend dem 70 proz. Alkohol den stärksten Einfluß auf die Bakterien zu. Höhere und niedrigere Konzentrationen haben eine geringere desinfizierende Kraft. Nach Epstein<sup>10)</sup> desinfiziert 50% Alkohol am besten.

<sup>1)</sup> H. Coupin, Cpt. rend. hebdom. des séances de l'acad. des Sciences **138**, 389 (1904).

<sup>2)</sup> P. Lindner u. St. Cziser, Wochenschr. f. Brauerei **29**, 1 (1912), u. Zeitschr. f. Spiritusind. **35**, 73 (1912).

<sup>3)</sup> P. Lindner, Wochenschr. f. Brauerei **30**, 457 (1913).

<sup>4)</sup> L. Buchholz, Arch. f. exp. Pathol. u. Pharmacol. **4**, 1 (1875).

<sup>5)</sup> R. Koch, Mitt. aus dem Kaiserl. Gesundheitsamt **1** 234 (1881).

<sup>6)</sup> Fürbringer, Untersuchungen und Vorschriften über die Desinfektion der Hände usw. Wiesbaden 1888.

<sup>7)</sup> F. Ahlfeld, Dtsch. med. Wochenschr. 1895, S. 851.

<sup>8)</sup> Krönig, zit. nach Ahlfeld.

<sup>9)</sup> E. Balser, Inaug.-Diss. Gießen 1914.

<sup>10)</sup> F. Epstein, Zeitschr. f. Hyg. u. Infektionskrankh. **24**, 1 (1897).



Minervini<sup>1)</sup> gibt 60—70% als das Optimum an. Salzwedel<sup>2)</sup> findet bei 40—60% die beste Wirkung, Ruß<sup>3)</sup>, Hansen u. a.<sup>4)</sup> bei 60%. Die neuesten Angaben stammen von Beyer<sup>5)</sup>, Christiansen<sup>6)</sup> und Gregersen<sup>7)</sup>, nach denen 70% Alkohol alle anderen Konzentrationen bei weitem an bactericider Kraft übertrifft. Er wirkt nahezu 30 mal stärker als der 60 proz. und über 40 mal stärker als der 80 proz. Alkoholkonzentrationen unter 60 und über 80% sind für die praktische Desinfektion wertlos.

Absoluter Alkohol ist nach allen Angaben nahezu wirkungslos, sofern es gelingt, Feuchtigkeit und damit eine Verdünnung auszuschalten. Wenn in einzelnen Arbeiten nicht der 70 proz., sondern 80- und 90 proz. Alkohol [Weigl<sup>8)</sup>] als am besten desinfizierend gefunden wird, so liegt das an der Methodik, bei der der zugesetzte Alkohol im Versuch selbst verdünnt wurde.

Auch die Dämpfe verschiedener Alkoholkonzentrationen wurden in ihrer bactericiden Wirkung untersucht. So fand beispielsweise Satta<sup>9)</sup>, daß Dämpfe von 50% Alkohol nach 5 Minuten die wichtigsten pathogenen Keime abtöten, und Ewald<sup>10)</sup> zeigte, daß die Dämpfe des 30—90 proz. Alkohols sehr stark auf Streptokokken, Staphylokokken und Diphtheriebacillen einwirken, besonders bei erhöhter Temperatur von 40—45°. Milzbrandsporen wurden in 6 Minuten durch Dämpfe aus 50—80% Alkohol abgetötet.

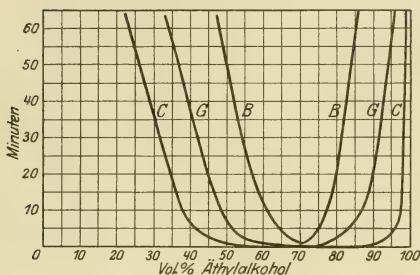


Abb. 3. Desinfektionswirkung des Äthylalkohols.

C Kurve nach Versuchen von Christiansen.  
G nach Gregersen.

B nach Beyer.

(Aus J. Christiansen, Zur Theorie und Praxis der Alkoholdesinfektion.

Als Erklärung für den bactericiden Einfluß des Alkohols läßt sich ohne weiteres seine eiweißfällende Kraft annehmen. Anders verhält es sich mit der Frage, warum gerade der 70 proz. Alkohol die stärkste Wirkung entfaltet. Eine Antwort darauf geben verschiedene Forscher. Schumburg<sup>11)</sup> gibt als Grund da-

für an, daß der absolute Alkohol infolge seiner eiweißfällenden Eigenschaft die oberflächlichsten Bakterien-schichten, die auf einem Seidenfaden getrocknet sind, zur Gerinnung bringt. Dadurch werden die darunter liegenden Bakterien vor der Einwirkung des Alkohols geschützt. Wird dies im Experiment verhindert (Hineintropfen von Bakterienaufschwemmung in absoluten Alkohol) so tritt der bactericide Einfluß zu Tage, der auf der wasserentziehenden, eiweißfällenden Wirkung beruht. Es wird bei diesen Versuchen jedoch außer

<sup>1)</sup> R. Minervini, Zeitschr. f. Hyg. **29**, 117 (1898).

<sup>2)</sup> Salzwedel, Berl. klin. Wochenschr. 1896, S. 1021.

<sup>3)</sup> V. Russ, Zentralbl. f. Bakteriologie. **37**, 115 (1904).

<sup>4)</sup> E. Chr. Hansen, Zentralbl. f. Bakteriologie. **45**, 466 (1907).

<sup>5)</sup> A. Beyer, Zeitschr. f. Hyg. u. Infektionskrankh. **70**, 225 (1911).

<sup>6)</sup> J. Christiansen, Zeitschr. f. physiol. Chemie **102**, 275 (1918).

<sup>7)</sup> J. P. Gregersen, Zentralbl. f. Bakteriologie. **77**, 168 (1915).

<sup>8)</sup> J. Weigl, Arch. f. Hyg. **44**, 273 (1903).

<sup>9)</sup> P. Satta, Rif. med. **19**, 40 (1904). Zit. nach Biochem. Zentralbl. **2**, Nr. 1068.

<sup>10)</sup> Ewald, Hyg. Rundsch. 1905, S. 61.

<sup>11)</sup> Schumburg, Dtsch. med. Wochenschr. **38**, 403 (1912).

acht gelassen, daß bei dem Hineintropfen von Bakterienaufschwemmung gerade in der Umgebung der hineinfallenden Bakterien zweifellos Verdünnung des Alkohols eintritt, so daß dem Versuche eine Beweiskraft nicht zukommt. Auf Grund seiner Untersuchungen der Alkoholwirkung auf Eiweiß kommt Frey<sup>1)</sup> zu der Erklärung, daß nur mittlere Konzentrationen das Eiweiß der Bakterien so im Sinne einer Koagulation verändern, daß es nach Vorbehandlung mit diesem Alkohol in Wasser gebracht seine Quellungsfähigkeit und Löslichkeit im Wasser einbüßt. Zwar steigt die koagulierende Wirkung mit steigenden Konzentrationen des Alkohols, aber die Verteilung des Alkohols auf das Kolloid aus dem Wasser nimmt dauernd mit der Konzentration ab, so daß zwei einander entgegengesetzte Prozesse verlaufen, die beide zur Hervorbringung einer Wirkung nötig sind, woraus sich ein Maximum der Wirksamkeit im Schnittpunkt der Koagulations- und Verteilungskurve ergibt. Dieser Schnittpunkt entspricht dem 70 proz. Alkohol. Ähnliche Gedankengänge verfolgt offenbar Tijmstra<sup>2)</sup>. Dementsprechend hat sehr hoch und sehr niedrig konzentrierter Alkohol keine desinfizierende Wirkung [Harrington und Walker<sup>3)</sup>]. Christiansen<sup>4)</sup> kommt im Anschluß an die Untersuchungen Traubes<sup>5)</sup> zu der Ansicht, daß neben der eiweißfällenden Wirkung des Alkohols auch die Oberflächenspannung bestimmend in Frage kommt. M. E. könnte die Oberflächenspannung höchstens für die Verteilung des Alkohols auf die Eiweißkörper und andere Kolloide der Bakterien in Betracht kommen.

Balser<sup>6)</sup> untersuchte auch, ob der Alkohol als Kohlenstoffquelle für Bakterien dienen könne. Die Untersuchung hatte aber ein negatives Ergebnis. Im Gegensatz dazu fand Bokorny<sup>7)</sup>, daß Äthylalkohol Bakterien ernähren kann. Eine Gewöhnung der Bakterien tritt nach Balser in geringem Maße ein. Balser bezieht die bactericide Wirkung im Verfolg der Ansicht Hans Meyers und Overtons auf die Lipoidlöslichkeit, durch die Zellmembran und Zellstruktur geschädigt werden können. Vorbehandlung von Bakterien mit Alkohol schädigt nach Thorsch<sup>8)</sup> bei bestimmter Versuchsanordnung keineswegs die Fähigkeit der Bakterien, mit dem Immunserum zusammen in spezifischer Weise das Komplement zu fixieren, und ebensowenig verlieren die Bakterien (immer in der gewählten Versuchsanordnung) ihre antigene Wirkung.

Die Einwirkung des Alkohols auf höhere Pflanzen ist gleichfalls häufig untersucht worden, teils aus praktischen (pflanzenzüchterischen) Gründen, teils um Aufschluß über das Wesen der Narkose zu erhalten. Zusammenfassend kann gesagt werden, daß alle Lebenserscheinungen höherer Pflanzen (Wachstum, Keimung, Stoffwechsel, Protoplasmaströmung usw.) durch gewisse Konzentrationen des Äthylalkohols reversibel bzw. irreversibel gelähmt werden. Aus einer Reihe von Untersuchungen ist ersichtlich, daß kleine Alkoholkonzentrationen diese Lebensprozesse vergrößern und vermehren können.

Ob der Alkohol als Kohlenstoffquelle für höhere Pflanzen dienen kann, ist strittig. Bokorny<sup>7)</sup> verneint es, während Mazé<sup>9)</sup> auf Grund seiner Ver-

<sup>1)</sup> E. Frey, Dtsch. med. Wochenschr. **38**, 1633 (1912).

<sup>2)</sup> S. Tijmstra, Fol. microbiol. **2**, 162 (1913). Zit. nach Maly, Jb. **44**, 665 (1914).

<sup>3)</sup> Harrington u. Walker, Boston med. a. surg. journ. 1903, Nr. 21. Zit. nach Biol. Centralbl. **1** (1903).

<sup>4)</sup> J. Christiansen, l. c.

<sup>5)</sup> J. Traube, Liebigs Ann. d. Chem., **265**, 27 (1891), u. Pflügers Archiv f. d. ges. Physiol. **105**, 541 (1904).

<sup>6)</sup> E. Balser, Inaug.-Diss. Gießen 1914.

<sup>7)</sup> Th. Bokorny, Zentralbl. f. Bakteriologie. **30**, 53 (1911).

<sup>8)</sup> M. Thorsch, Biochem. Zeitschr. **66**, 486 (1914).

<sup>9)</sup> P. Mazé, Cpt. rend. de l'acad. des sciences **134**, 191 (1902).

suche annimmt, daß die Assimilation der Kohlenhydrate unter Umständen sogar erst auf dem Umwege der Alkoholbildung vor sich gehe.

Isolierte Pflanzenzellen werden durch hinreichende Konzentration des Alkohols plasmolysiert. Vandevelde<sup>1)</sup> hat mit den verschiedensten Alkoholen den Farbstoffaustritt (Anthocyan) aus den Zellen von *Allium cepa* (Braunschweiger Zwiebel) für seine plasmolytischen Untersuchungen benutzt. Auch Nothmann-Zuckerlandl<sup>2)</sup> hat bei ihren zu einem anderen Zweck unternommen Untersuchungen die Anthocyanexosmose neben der der Gerbstoffe unter Einwirkung des Alkohols untersucht. Bei *Elodea* tritt Plasmolyse durch 15% Alkohol auf.

Unter dem Einfluß des Alkohols geht nach Hamburger<sup>3)</sup> die Keimung von Weizenkeimen schneller vor sich, und an Kürbissamen hat Mansfeld und Farkas<sup>4)</sup> eine Beschleunigung der Fettverbrennung nach anfänglicher Hemmung beobachtet. Während feuchte Samen durch Alkohol geschädigt werden, sind trockene Samen im Beginn sehr widerstandsfähig. Schon Giglioli<sup>5)</sup> stellte fest, daß künstlich getrocknete Samen von Luzerne und Klee 16 Jahre lang in absolutem Alkohol aufbewahrt werden können, ohne ihre Keimfähigkeit zu verlieren, und Becquerel<sup>6)</sup> fand, daß auch unvollständig getrocknete Samen das Einbringen in Alkohol und alkoholische Lösungen gut vertragen, wenn nur das Tegument unbeschädigt ist. Wird dieses durch Wasser erweicht, so werden, wie die Versuche an Weizen, Erbsen, Klee und Luzerne ergeben, die Samen getötet. Schubert<sup>7)</sup> zeigte dann, daß geschälte Samen und Früchte nur eine geringe Widerstandsfähigkeit gegenüber der schädigenden Wirkung des Alkohols besitzen. Diese steigt mit Erhöhung der Temperatur. Nach Kolkwitz<sup>8)</sup> wird die Atmung von Gerstenkörnern auch nach Verweilen in 96% Alkohol nicht wesentlich gestört.

Die Protoplasmaströmung wird nach Josing<sup>9)</sup> durch 1—6% Alkohol beschleunigt. In jüngster Zeit haben Medes und Mc. Clendon<sup>10)</sup> diese Versuche wieder aufgenommen und festgestellt, daß 0,5 bis 1% Alkohol die Protoplasmaströmung nicht beeinflusst, 1,5% Alkohol beschleunigt sie um ein Geringes, 3% im Verhältnis von 100 : 135. Bei einem Alkoholgehalt von 6% ist die Protoplasmaströmung von *Elodea* im Verhältnis von 100 : 71 verlangsamt und wird durch 15% Alkohol gänzlich aufgehoben. Jesenko<sup>11)</sup> fand, daß das Treiben von Knospen und abgeschnittenen Zweigen der Holzgewächse durch Alkohol gefördert wird, indem die Ruhepause unter Umständen wesentlich abgekürzt wird. Medes und Mc. Clendon zeigten ferner, daß der Sauerstoffverbrauch von *Elodea* unter Einfluß des Alkohols in geringen Konzentrationen (bis 6%) erhöht, bei größeren Konzentrationen erniedrigt wird. Die Kohlen säurebildung wird fast in gleichem Sinne beeinflusst. Die Chloridexosmose

<sup>1)</sup> A. J. J. Vandevelde, *Handelingen v. 3. Vlammsch. Natuur en Geneeskundig Congres. Antwerpen 1899*. Separatabdruck.

<sup>2)</sup> H. Nothmann-Zuckerlandl, *Intern. Zeitschr. f. physiol.-chem. Biol.* **2**, 19 (1915).

<sup>3)</sup> H. J. Hamburger, *Physikalisch-chemische Untersuchungen über Phagocyten*. Wiesbaden 1912.

<sup>4)</sup> G. Mansfeld u. B. Farkas, *Pflügers Archiv f. d. ges. Physiol.* **143**, 175 (1911).

<sup>5)</sup> Giglioli, *Nature*, 3. Oktober 1895.

<sup>6)</sup> P. Becquerel, *Cpt. rend. de l'acad. des sciences* **138**, 1179 (1904).

<sup>7)</sup> W. Schubert, *Flora* **100**, 68 (1909).

<sup>8)</sup> R. Kolkwitz, *Ber. d. Dtsch. bot. Ges.* **19**, 285 (1901).

<sup>9)</sup> E. Josing, *Jahrb. f. wissenschaft. Botanik* **36**, 197 (1901).

<sup>10)</sup> G. Medes u. J. F. Mc. Clendon. *Journ. of biol. chem.* **42**, 541 (1920).

<sup>11)</sup> Fr. Jesenko, *Ber. d. Dtsch. bot. Ges.* **29**, 273 (1911); **30**, 81 (1912).



wird nach diesen Forschern von einem Alkoholgehalt von 1,5% an erhöht. Die Photosynthese zeigt selbst bei 0,5% Alkohol schon eine Verringerung und bei 6% einen Stillstand. Die H-Ionenkonzentration wird mit steigendem Alkoholgehalt vermehrt. Nach Hansen<sup>1)</sup> werden in den Pflanzenzellen unter Einwirkung des Alkohols Kristalle ausgeschieden, die aus Calcium- oder Magnesiumphosphat bestehen. Hansen schreibt die Entstehung dieser Kristalle dem Umstand zu, daß der Alkohol das Eiweiß der Pflanzenzellen fällt, das bei dieser Veränderung die anorganischen Bestandteile abscheidet, während das lebende Protoplasma die Phosphate in nichtkristallinischer Form als Bestandteil gebunden enthält.

Die Versuche, die an niederen Tieren mit Alkoholen angestellt worden sind, wurden meist in der Absicht unternommen, einen näheren Einblick in das Wesen der Narkose zu erhalten. Kesteven<sup>2)</sup> untersuchte die Wirkung des Alkohols an Amöben. Er konnte niemals einen stimulierenden Einfluß auf die Lebensäußerungen dieser Einzeller bei Verwendung 1—7proz. Alkohollösungen feststellen, stets kam es nur zu einer mehr oder minder stark ausgesprochenen lähmenden Wirkung. Für *Noctiluca miliaris*, einer mit einem Tentakel versehenen Cystoflagellate, ist nach Fühner<sup>3)</sup> 3,6% die lähmende Grenzkonzentration. Nagai<sup>4)</sup> stellte Versuche an Paramaecien an, deren Schwimmgeschwindigkeit gemessen wurde. Zu diesem Zweck wurden die Schwimmbewegungen durch Galvanotaxis zwischen zwei Elektroden in geradlinige umgewandelt. Im Anfang der Wirkung des Alkohols (und anderer Narkotica) war immer eine Erregung, erst später eine Lähmung festzustellen. Die durch Alkohol herbeigeführte Lähmung geht mit der Konzentration nicht parallel, sondern nimmt zunächst mit steigender Konzentration allmählich, von einem gewissen Alkoholgehalt aber plötzlich zu.

An Colpidien, an *Opalina ranarum*, einem anaeroben Infusor, sowie an *Spirostomum ambiguum*, das an einen geringen Sauerstoffdruck angepaßt ist, hat Kisch<sup>5)</sup> Versuche angestellt, die einen Beitrag zur Theorie der Narkose darstellen. An *Spirostomum ambiguum* und *Stentor coeruleus* konnte Daniel<sup>6)</sup> zeigen, daß diese Protozoen durch Vorbehandlung mit 1% Alkohol widerstandsfähiger gemacht werden können, sich an Alkohol gewöhnen. Die Angewöhnung ist am besten durch 1proz., weniger gut durch  $\frac{1}{2}$ proz. Alkohollösungen zu erreichen. Höhere Konzentrationen schädigen. Die „Akklimation“ fängt schon innerhalb weniger Stunden an und erreicht am 4. Tage ihren Höhepunkt. Die Resistenz ist eine spezifische, da die Widerstandsfähigkeit gegen die Wirkung anderer Substanzen: Methylalkohol, Glycerin usw., nicht gesteigert ist, sondern sogar abgenommen hat. Gallina<sup>7)</sup> untersuchte die Wirkung verschiedener Alkohole, darunter auch des Äthylalkohols, auf die Lebensäußerungen von *Vorticella nebulifera* und fand eine Änderung der Contractilität des Stieles, der Bewegung der adoralen Zone, des Vakuolenpulses und des optischen Verhaltens des Protoplasmas. Auch Woker<sup>8)</sup> wählte Vorticellen für ihre Untersuchungen über synergistische Wirkungen des Alkohols. Lee<sup>9)</sup> zeigte an der

<sup>1)</sup> A. Hansen, Flora 1889. Separatabdruck.

<sup>2)</sup> W. H. Kesteven, Brit. med. journ. 1908, S. 923.

<sup>3)</sup> H. Fühner, Zeitschr. f. Biol. 57, 465 (1912).

<sup>4)</sup> H. Nagai, Zeitschr. f. allg. Physiol. 6, 2, 195 (1907).

<sup>5)</sup> B. Kisch, Zeitschr. f. Biol. 60, 399 (1913).

<sup>6)</sup> J. F. Daniel, Journ. of exp. zool. 6, 571 (1909).

<sup>7)</sup> R. Gallina, Zeitschr. f. allg. Physiol. 16, 419 (1914).

<sup>8)</sup> G. Woker, Zeitschr. f. allg. Physiol. 17, 28 (1915).

<sup>9)</sup> F. S. Lee, Amer. journ. of physiol. 8, 19 (1903) (Proc. Amer. Phys. Soc. Sc.)

Glocke der Meduse *Gonionemus Murbachii*, einer in Amerika vorkommenden Qualle, daß die spontanen Kontraktionen durch einen geringen Alkoholzusatz zum Seewasser an Zahl bedeutend gesteigert werden, und Whitney<sup>1)</sup> wies an der Reproduktionsgeschwindigkeit von *Hydatina senta*, einer freischwimmenden Rotatorie nach, daß der Äthylalkohol im Gegensatz zum Methylalkohol stark toxische Eigenschaften entfaltet. Bei den anaerob lebenden Ascariden konnte Winterstein<sup>2)</sup> durch 5% Alkohol Narkose hervorrufen, eine Tatsache, die für die Theorie der Narkose von Wichtigkeit ist. Die Einwirkung des Äthylalkohols (neben anderen Alkoholen) auf Seeigelleier (*Psammonechinus miliaris* und *Strongylocentrotus lividus*), die in Entwicklung begriffen sind, hat Fühner<sup>3)</sup> untersucht; 5% Äthylalkohol hat eine typische Reizwirkung auf die Oberfläche der Zelle und regt diese zu Teilungen an. Eier, die der Einwirkung eines 1,88% Äthylalkohols ausgesetzt wurden, entwickeln sich nach 96 Stunden zu armlosen Larven mit rudimentärem Skelett. Loeb und Wasteneys<sup>4)</sup> haben ebenfalls an befruchteten Seeigelleiern Untersuchungen angestellt; sie maßen, um die Haltbarkeit der Verwornschen Erstickungstheorie der Narkose zu prüfen, die Oxydationsgeschwindigkeit in Gegenwart von Alkohol und anderen Narkotica und fanden keine nennenswerte Beeinflussung. Die lähmende Wirkung auf die Teilung befruchteter Seeigelleier hat Lillie<sup>5)</sup> untersucht.

Fühner hat an einer großen Reihe von Wassertieren die narkotischen Grenzkonzentrationen des Äthylalkohols in Vergleich zu denen des Heptylalkohols bestimmt. Als Untersuchungsobjekt diente außer der schon erwähnten *Noctiluca miliaris* *Actinia equina* (Knidarien), *Cydpippe pileus* (Ktenophore), *Tomopteris onisciformis*, *Convoluta roscoffensis*, *Spio vulgaris* (Würmer), *Asterias rubens* (Echinodermen), *Idothea tricuspidata* und *Gammarus pulex*, *Mysis flexuosa* (Arthropoden), *Pecten opercularis* und *Solen pelucidus* (Lamellibranchier), *Physa fontinalis*, *Aeolis Drummondii* und *rufibranchialis* (Gastropoden), *Sepiola Rondeletii* (Kephalaopoden).

Mit diesen Versuchen an niederen Tieren sind diejenigen in eine Reihe zu setzen, welche an isolierten Zellen höherer Tiere angestellt worden sind. Loeb<sup>6)</sup> zeigte, daß die Permeabilität der Eihaut von *Fundulus* durch Alkohole, darunter Äthylalkohol, erhöht wird. Diese Erscheinung ist, wenn die Konzentration günstig gewählt war, ein reversibler Vorgang, der mit narkotischen Wirkungen vergleichbar ist.

An Froschspermatozoen fand Engelmann<sup>7)</sup>, daß Alkoholdämpfe, O. Hertwig<sup>8)</sup>, daß geringe Alkoholkonzentrationen die Beweglichkeit erhöhen, größere sie lähmen. G. Hertwig und W. Lipschitz<sup>9)</sup> bestätigten diese Befunde und zeigten, daß 2,5% Alkohollösungen die Bewegungen sehr lebhaft gestalten, aber auch noch 5% einen erregenden Einfluß ausüben. Nach Ivanov zeigt Hundesperma, das mit 2% Alkohollösung versetzt wird, noch nach 8 Stunden lebhaftes Fortbewegung; selbst bei 20% Alkohol erlöschen die Bewegungen

<sup>1)</sup> D. Whitney Amer. journ. of physiol. **30**, 463 (1912).

<sup>2)</sup> H. Winterstein, Die Narkose. Berlin 1919.

<sup>3)</sup> H. Fühner, Zeitschr. f. Biol. **57**, 465 (1912).

<sup>4)</sup> J. Loeb u. H. Wasteneys Bioch. Zeitschr. **56**, 295 (1913).

<sup>5)</sup> R. G. Lillie Journ. of biol. chem. **17**, 121 (1914).

<sup>6)</sup> J. Loeb Bioch. Zeitschr. **47**, 127 (1912).

<sup>7)</sup> W. Engelmann, in L. Hermann, Handb. d. Physiologie Bd. VIa, S. 95. Leipzig 1881.

<sup>8)</sup> O. Hertwig, Sitzungsber. d. Akad. d. Wiss. **31** (1912).

<sup>9)</sup> G. Hertwig u. W. Lipschitz, Pflügers Archiv f. d. ges. Physiol. **183**, 275 (1920).

noch nicht völlig. Stärkere Konzentration töten rasch. Hammelsperma zeigt bereits bei 15% Alkohol, das von Kaninchen und Meerschweinchen bei 10% keine Bewegungen mehr. Künstliche Befruchtung mit Sperma, das mit Alkohol von 10% vorbehandelt war, lieferte eine Nachkommenschaft, die sich regelrecht entwickelte.

Hamburger<sup>1)</sup> stellte an Phagocyten fest, daß geringe Konzentrationen eine erregende Wirkung ausüben, ja sogar schon gelähmte Zellen wieder beleben. Erst sehr hohe Konzentrationen (20%) rufen Stillstand hervor. Auffällig ist hier die Höhe der Konzentrationen, die Lähmung hervorrufen. Die gleiche Feststellung wurde auch an Flimmerzellen gemacht. Nach Breyer<sup>2)</sup> wird die Flimmerbewegung des Froschflimmerepithels erst bei 13,6% Äthylalkohol in 25 Minuten zum Stillstand gebracht. Niedere Konzentrationen dagegen können eine wesentliche Beschleunigung hervorrufen; das Optimum der erregenden Wirkung liegt für Äthylalkohol bei etwa 2,3% ( $\frac{1}{2}$  normal). Die erregende Wirkung läßt sich nach Engelmann<sup>3)</sup> auch sehr gut nachweisen, wenn das Flimmerepithel des Frosches in der feuchten Kammer den Dämpfen des Alkohols ausgesetzt wird. Am Flimmerepithel des Fußes der Süßwassermuschel (*Agelas cornea*) — wahrscheinlich handelt es sich um *Calyculina cornea* — untersuchte Nagai<sup>4)</sup> die Einwirkung des Äthylalkohols bei Gegenwart und Abwesenheit von Sauerstoff, um die Richtigkeit der Verwornschen Narkosetheorie zu beweisen.

In allen diesen Versuchen an Pflanzen, Bakterien, niederen Tieren und isolierten Zellen höherer Tiere, haben wir Wirkungen kennen gelernt, denen wir auch bei den höheren Tieren und beim Menschen wieder begegnen werden: Erregung (contractiles Protoplasma, Lokomotion, Atmung usw.) durch geringe Konzentrationen, reversible Lähmung (Narkose) durch mittlere und irreversible Lähmung (Tod) durch höhere Konzentrationen, Angewöhnung oder erhöhte Widerstandsfähigkeit nach Vorbehandlung mit geringen Mengen Alkohol, Verwendung des Äthylalkohols im lebenden Organismus als Kohlenstoffquelle.

**Die lokale Wirkung des Alkohols** beruht auf seiner Eigenschaft, Eiweiß zu fällen und in hohen Konzentrationen den Geweben Wasser zu entziehen. Bei Konzentrationen von 20% und darüber tritt nach Aufpinselung auf die Schleimhäute Brennen und Wärmegefühl ein. Konzentrationen von 50 und 60% verursachen Schmerzen. Auch auf der äußeren Haut, durch deren Epidermis er hindurchgeht, werden die gleichen Erscheinungen ausgelöst: subjektiv Wärmegefühl und objektiv starke Rötung. Dies ist besonders der Fall bei 80 und 90% Alkohol, wenn seine Verdunstung gehindert wird (Alkoholumschläge). 90% Alkohol vermag sogar einen geringen Ätzschorf auf den zarteren Schleimhäuten hervorzurufen, indem er die oberflächlichen Epithelien zur Nekrose bringt.

**Resorption.** Die Resorption des Alkohols kann auf den verschiedensten Wegen geschehen. Durch die unverletzte Haut des Warmblüters ist sie durch Schwenkenbecher<sup>5)</sup> wenigstens für Mäuse festgestellt worden. Nach 5 bis 9 Stunden werden weiße Mäuse durch 16—20% Alkohol von der Haut aus

<sup>1)</sup> H. J. Hamburger Intern. Zeitschr. f. physiol.-chem. Biol. **2**, 227 (1915).

<sup>2)</sup> H. Breyer, Pflügers Archiv f. d. ges. Physiol. **99**, 481 (1904).

<sup>3)</sup> W. Engelmann, Über die Flimmerbewegungen. Leipzig 1868, u. Handb. d. Physiol. v. L. Hermann, **1**. Leipzig 1879.

<sup>4)</sup> H. Nagai, Zeitschr. f. allg. Physiol. **5**, 34 (1905).

<sup>5)</sup> Schwenkenbecher, Arch. f. (Anat. u.) Physiol. 1904, S. 121



völlig narkotisiert. Ältere Versuche von Röhrig<sup>1)</sup>, Fleischer<sup>2)</sup> und Winternitz<sup>3)</sup> brachten keinen bündigen Beweis für die Resorption weder beim Tier noch beim Menschen. Doch auch bei diesem ist eine Resorption anzunehmen, da der Alkohol zu den Substanzen gehört, die in den Hautfetten leichtlöslich sind und infolgedessen nach Filehne<sup>4)</sup> die Haut leicht durchdringen können. Als Beweis dafür kann beispielsweise der Versuch von Horvath<sup>5)</sup> gelten, der zeigte, daß beim Eintauchen des Fingers in Alkohol von  $-5^{\circ}\text{C}$  die Sensibilität teilweise erlischt, während Eiswasser und Quecksilber nur heftige Schmerzen auslösen. Selbstverständlich spielt die niedrige Temperatur eine Rolle bei dieser Anästhesie. Aber der Vergleich mit dem Quecksilber von gleicher Temperatur zeigt, daß die Resorption des Alkohols und das Eindringen bis zu den sensiblen Nerven daran beteiligt ist. Ebenso kann die Rötung der Haut nach Alkoholumschlägen und die Abstumpfung der Sensibilität durch höhere Konzentrationen des Alkohols als Beweis dafür angeführt werden, daß die Substanz mindestens bis zu den sensiblen Nervenendigungen und Capillaren der Haut eindringt. Die Größe der Resorption scheint beim Menschen jedoch noch nicht gemessen worden zu sein.

Daß der Alkohol auch per inhalationem aufgenommen werden kann, haben Gréhant und Quinquaud<sup>6)</sup> bewiesen. Sie konnten zwar, wenn sie die Inspirationsluft durch absoluten Alkohol streichen ließen, nach  $\frac{3}{4}$ —2ständiger Einatmung nur einen Rauschzustand erzielen, doch ließ sich im Blut und nach ihrer Angabe auch im Harn Alkohol quantitativ nachweisen bis 0,5 pro mille. Loewy und van der Heide<sup>7)</sup> ließen Alkoholdämpfe von Ratten und Mäusen einatmen und stellten quantitativ fest, wieviel Alkohol zur Resorption gelangte. Aus der nachstehenden Tabelle lassen sich die gewonnenen Versuchsergebnisse entnehmen. Schon bei geringen Alkoholmengen treten toxische Erscheinungen auf, die sich nach einem offenbar kurzen Erregungszustand in einer verminderten Erregbarkeit, dann in Taumeln und schließlich in einer völligen Narkose äußern. Die Absättigung des Tierkörpers geht sehr langsam vor sich und ist zumeist erst in 8 Stunden erreicht.

Tabelle 7.

Alkoholspannung in mm Hg	Prozentgehalt der Ein- atmungsluft	Pro kg Tier resorbiert	Resorption erreicht in Std.	Erscheinungen
2,3—3,3	ungefähr 0,25—0,35	0,5 g	8 $\frac{1}{2}$	
4,29—5,16	0,6 —0,7	1,0—1,63 g	8—21	Narkose, Corneal- reflex fehlt.
8,11—9,59	1,1 —1,37	0,3—4,7 g	2—21 $\frac{3}{4}$	Tod nach 22 Std.
13,31—16,68	1,8 —2,3	0,2—5,5 g	2—22	
14,06—15,33	1,9 —2,1	0,5—3,2 g	3—9 $\frac{3}{4}$	Tod nach 15 Std.
31,41—32,13	4,1 —4,3	2,0—4,0 g	3 $\frac{1}{2}$ —6 $\frac{1}{4}$	Tod nach 5 $\frac{1}{2}$ Std.

Auch beim Menschen kann eine so erhebliche Resorption bei Zufuhr per inhalationem erzielt werden, daß eine volle Narkose zustande kommt. Eine

<sup>1)</sup> Röhrig, Die Physiologie der Haut. Berlin 1876.

<sup>2)</sup> Fleischer, Untersuchungen über das Resorptionsvermögen der menschlichen Haut. Erlangen 1877. Habilitationsschrift.

<sup>3)</sup> R. Winternitz, Arch. f. exp. Pathol. u. Pharmakol. **28**, 405 (1891).

<sup>4)</sup> W. Filehne, Berl. klin. Wochenschr. 1898, S. 45; Arch. internat. de pharmacodyn. et de thérap. **7**, 133 (1900).

<sup>5)</sup> A. Horvath, Zentralbl. f. d. med. Wiss. **11**, 209 (1873).

<sup>6)</sup> N. Gréhant u. Quinquaud, Cpt. rend. des séances de la soc. de biol. 1883, S. 126.

<sup>7)</sup> A. Loewy u. R. van der Heide, Biochem. Zeitschr. **86**, 125 (1918).

Vergiftung bei einem Kinde, die von Kalt<sup>1)</sup> veröffentlicht wurde, zeigt dies sehr deutlich. Matthäi<sup>2)</sup> empfahl, mit Hilfe des Kappellerschen Narkoseapparates nach Erwärmung des Alkohols auf 50—60° Alkoholdämpfe der Inspirationsluft beizumischen, um eine chirurgisch brauchbare Narkose zu erzielen.

Vom Unterhautzellgewebe ist der Alkohol selbstverständlich gut resorbierbar. Dies trifft aber wahrscheinlich nur für verhältnismäßig dünne Lösungen zu. Hohe Konzentrationen von 80—90% fällen das Eiweiß so stark, daß er vielmehr an Ort und Stelle der Injektion eine Wirkung ausübt, weshalb er zur lokalen Zerstörung von Nervengewebe (Behandlung der Trigeminusneuralgie nach Härtel)<sup>3)</sup> oder Verkleinerung von Gefäßerweiterungen nach Schwalbe<sup>4)</sup> benutzt wird.

Die Resorption vom Magendarmkanal wird bei der gewöhnlichen Darreichung des Alkohols per os, in selteneren Fällen per rectum beabsichtigt. Gerade wegen seiner leichten Resorbierbarkeit und seiner Wirkung auf den Stoffwechsel ist der Alkohol fast immer ein Zusatz zu Nährklistieren (vgl. von Noorden<sup>5)</sup>). Es ist auch der Versuch gemacht worden (vgl. Matthäi), durch Darreichung des Alkohols per rectum eine allgemeine Narkose zu erzielen. Nach Nemser<sup>6)</sup> findet eine Resorption des Alkohols in der Mundhöhle in nennenswerter Menge nicht statt, dagegen ist die Resorption des Alkohols im Magen eine recht beträchtliche (im Gegensatz zu vielen anderen Substanzen, besonders Nährstoffen). Die Resorption geht bei leerem Magen schneller vonstatten als bei gleichzeitiger Eingabe von Speisen. Experimentell unternahm von Tappeiner<sup>7)</sup> wohl zuerst dahin gehende Versuche an nüchternen Katzen und Hunden, denen vorher der Pylorus unterbunden war. Nach Segall<sup>8)</sup> wird der eingeführte Alkohol zu  $\frac{3}{4}$  oder bis auf Spuren vollkommen resorbiert. Die Versuche wurden an Hunden angestellt, denen zum Abschluß des Magens vom Darm eine aufblähbare Kautschukblase durch eine Fistelöffnung eingeführt worden war. Kautzsch<sup>9)</sup> stellte seine Versuche an Hunden an, bei denen eine Duodenalfistel angelegt worden war. Es zeigte sich bei diesen Versuchen, daß die Resorption des Äthylalkohols vom Magen eine ziemlich erhebliche ist (ebenso wie die anderer Alkohole), und zwar wurden beispielsweise von 25 ccm 10 proz. Alkohols 9,2 ccm = 37% resorbiert. Gréhant<sup>10)</sup> stellte bei einem 11,6 kg schweren Hunde, der 5 ccm Alkohol pro Kilogramm Tier erhielt, fest, daß von den im ganzen verabreichten 58 ccm 3,1 ccm im Dünndarm vorhanden waren. Es waren mithin 54,9 ccm vom Magendarmkanal resorbiert worden. Es geht aus diesen Versuchen natürlich nicht hervor, wie sich die einzelnen Abschnitte des Intestinaltraktes an der Resorption beteiligen. Völtz und Dietrich<sup>11)</sup> stellten fest, daß bei Eingabe von 2 ccm Alkohol pro Kilogramm Gewicht bei einem Hund, der 24 Stunden gehungert hatte, schon nach 1 Stunde

<sup>1)</sup> A. Kalt, Schweizer Korresp. 1906, S. 725.

<sup>2)</sup> Matthäi, Centralbl. f. Chir. Nr. 48. 1899.

<sup>3)</sup> F. Härtel, Behandlung der Trigeminusneuralgie mit intrakraniellen Alkoholspritzungen. Habilitationsschrift. Halle 1913.

<sup>4)</sup> C. Schwalbe, Arch. f. pathol. Anat. u. Physiol. **76**, 511 (1879)

<sup>5)</sup> C. von Noorden, Therap. Halbmonatshefte. 1920, S. 1, 40.

<sup>6)</sup> M. H. Nemser, Zeitschr. f. physiol. Chem. **53**, 356 (1907).

<sup>7)</sup> H. von Tappeiner, Zeitschr. f. Biol. **16**, 497 (1880).

<sup>8)</sup> M. Segall, Versuche über die Resorption des Zuckers im Magen. Inaug.-Diss. München 1888.

<sup>9)</sup> M. Kautzsch, Inaug.-Diss. Halle 1898.

<sup>10)</sup> N. Gréhant, Compt. rend. de l'Acad. des Sc. **129**, 746 (1899).

<sup>11)</sup> W. Völtz u. W. Dietrich, Biochem. Zeitschr. **68**, 118 (1915).

66,2% der eingeführten Menge resorbiert waren, und daß bei gewöhnten Tieren die Resorption sogar auf 87,5% stieg, nach 2 Stunden waren 95,8% resorbiert, und selbst beim ungewöhnten Tier war die Resorption nach 2½ Stunden vollständig. Nemser (l c.) untersuchte, wie die Resorption des Alkohols in den einzelnen Abschnitten des Magendarmkanals vor sich ginge. Er verwandte zu seinen Versuchen Fistelhunde, die nach der Methode von E. S. London operiert waren. Es zeigte sich, daß der Alkohol sich außerordentlich schnell, wenn auch nicht gleichmäßig, über den ganzen Magendarmkanal verbreitet. Im Magen werden etwa 20% resorbiert, obwohl die Hauptmasse des Alkohols nicht lange im Magen verweilt. Im Duodenum kommen etwa 9% zur Resorption, im Jejunum 53% und im Ileum 18%. Die Resorptionsgröße hängt in diesen Versuchen von der Verweildauer des Alkohols in den betreffenden Abschnitten ab. Werden in einen beliebigen Abschnitt des Magendarmkanals größere Mengen Alkohols eingeführt, so kommt er bei genügendem Aufenthalt restlos zur Resorption. Nach Vollmering<sup>1)</sup> wird die größte Menge des aufgenommenen Alkohols innerhalb der ersten Stunden vom Magendarmkanal aus resorbiert.

Auch von der Blasenschleimhaut wird Alkohol aufgenommen, und zwar gelangte nach Völtz, Baudrexel und Dietrich<sup>2)</sup> von einer 5,49proz. Lösung in einer Stunde 25—30%, in 2 Stunden 50%, in 3 Stunden 60%, in 4 Stunden 80%, in 5 Stunden 90%, in 6 Stunden 95% zur Resorption, deren Stärke ziemlich unabhängig von der Menge und Konzentration der eingebrachten Lösungen war.

**Verteilung.** Nach der Resorption des Alkohols, d. h. nach seinem Übertritt in das Blut und die übrigen Körperflüssigkeiten, verteilt sich die wirksame Substanz in die verschiedenen Organe. Über die dabei obwaltenden quantitativen Verhältnisse haben wohl Perrin, Lallemand und Duroy<sup>3)</sup> die ersten Versuche angestellt. Sie fanden, daß sich der Äthylalkohol im Gehirn und der Leber in zweimal größerer Menge vorfinde als im Blut. Dies steht mit etwas älteren Angaben von Percy<sup>4)</sup> in Übereinstimmung. Jedoch konnte Schulinus<sup>5)</sup> diese Ergebnisse, die mit nicht ganz einwandfreier Methode erhalten wurden, nicht bestätigen, da alle Organe in jedem seiner Versuche eine fast gleiche Menge Weingeist enthielten, die Verteilung des Weingeistes im tierischen Organismus also eine beinahe gleichmäßige ist. Wenn Abweichungen von diesen Ergebnissen gefunden wurden, so war dies von der Zeit abhängig, die zwischen der Alkoholaufnahme und der chemischen Analyse verstrichen war. Kuyper<sup>6)</sup>, Pauly und Bonne<sup>7)</sup>, sowie Fischer<sup>8)</sup> haben an Organen von Personen, die an einer Alkoholvergiftung zugrunde gegangen waren, die Alkoholmengen in den Organen bestimmt. Kuyper fand etwa 22 Stunden nach dem Tode im Gehirn 2,5 und 3,4 ccm Alkohol, auch im Mageninhalt und in der Leber war Alkohol vorhanden. Pauly und Bonne fanden dabei 0,33% im Blut, 0,21% in der Leber, 0,47% im Gehirn. Die Zahlen, die Fischer analytisch ermittelte, ergaben ein sehr wechselndes Bild, wie aus der Tabelle 8 hervorgeht.

<sup>1)</sup> J. Vollmering, Inaug.-Diss. Gießen 1912.

<sup>2)</sup> W. Völtz, A. Baudrexel u. W. Dietrich, Pflügers Archiv **145**, 186 (1912).

<sup>3)</sup> L. Lallemand, Perrin, Duroy, Gaz. méd. de Paris **16**, 829 (1861), zit. nach H. Schulinus.

<sup>4)</sup> Percy, zit. nach Schulinus.

<sup>5)</sup> H. Schulinus, Arch. f. Heilk. H. 2, S. 97 (Separatabdruck).

<sup>6)</sup> H. F. Kuyper, Zeitschr. f. analyt. Chemie **22**, 347 (1883).

<sup>7)</sup> Pauly u. Bonne, Lyon médicale **85**, 431 (1897), zit. nach Winterstein, Die Narkose. Berlin 1919.

<sup>8)</sup> B. Fischer, Jahresber. d. Chem. Untersuchungsamtes d. Stadt Breslau 1891/1900, zit. nach J. Vollmering, Inaug.-Diss. Gießen 1912.



Tabelle 8.

Fall	Aus 100 g Gehirn g	Aus 100 g Urin g	Aus Speiseröhre, Magen, Dün- darm nebst Inhalt g	Aus 100 g sonstiger Organe g
1	—	0,558	10,49	1,106
2	—	—	0,288	0,909
3	0,48	—	0,441	0,042
4	0,172	0,375	5,12	0,259
5	—	—	0,34	0,441
6	—	—	0,14	0,093
7	—	0,392	3,50	0,407
8	0,05	0,133	—	—
9	—	0,155	0,11	0,063
10	0,356	—	30,6	0,476
11	—	—	0,14	0,078

Juckenack<sup>1)</sup> schließlich fand bei einem an akuter Alkoholvergiftung verstorbenen Manne im Blut 0,53% in Herz, Lungen, Netz und Milz 0,44%, in Magen und Speiseröhre nebst Inhalt 0,72%, in den Nieren 0,37%, im Harn 0,65%, in der Leber und Gallenblase 0,24%, im Gehirn 0,42% Alkohol.

Genauere Versuche wurden von einem Schüler Gepperts, Vollmering<sup>2)</sup> angestellt, der an Kaninchen und Hunden die Verteilung des Alkohols untersuchte. Vollmering kommt zu dem Ergebnis, daß der Alkohol sich ziemlich gleichmäßig im Körper verteilt, sofern dem Alkohol Zeit gelassen wird, in die einzelnen Organe einzudringen. Ebenso wie Schulinus (l. c.) ist Vollmering der Ansicht, daß die Zeit, die zwischen Aufnahme und Untersuchung liegt, von ausschlaggebender Bedeutung für den Alkoholgehalt der Organe ist. Anfangs ist die Alkoholkonzentration im Blut höher als die der anderen Organe, dann folgt die Leber und schließlich die Muskulatur. Im Gehirn ist zunächst kein Alkohol nachweisbar. Später jedoch ist der Alkoholgehalt größer als in den anderen Organen. Das Fett nimmt den Alkohol nur sehr langsam auf und gibt es infolgedessen auch nur sehr langsam ab. Der Alkohol hält sich sehr lange im Organismus, der ihn also nur sehr langsam verbrennt. (Siehe Tabelle 9, S. 284.)

Der Alkohol ist also in allen Organen nachweisbar. Nicloux<sup>3)</sup> hat dies auch für die Amnionflüssigkeit und die Genitalorgane nachweisen können. Wurde trächtigen Meerschweinchen 5 ccm absoluten Alkohols pro Kilogramm Tier in 10proz. Lösung in den Magen injiziert, so fanden sich nach 1½ Stunden im Blut des Muttertieres 0,52%, in der Amnionflüssigkeit 0,46%. Nach Einführung von 0,3 ccm wurden 0,3 bzw. 0,22% gefunden. Einzelheiten auch über den Alkoholgehalt des fötalen Blutes ergeben sich aus den beigefügten Tabellen:

Tabelle 10.

Gewicht des Tieres g	Alkohol injiziert ccm pro kg	Dauer der Injektion Sek.	Tötung nach Min.	Blut der Mutter ccm	Blut des Fötus ccm	Amnion- flüssigkeit ccm
Meerschw.						
695	5	60	5	0,13	0,04	0,028
590	5	45	7½	0,16	0,055	0,037
488	5	30	10	0,37	0,12	0,075
770	3	20	15	0,18	0,14	0,080

<sup>1)</sup> A. Juckenack, Zeitschr. f. Unters. d. Nahr.- u. Genußm. **16**, 732 (1908).

<sup>2)</sup> J. Vollmering, Inaug.-Diss. Gießen 1912.

<sup>3)</sup> M. Nicloux, Compt. rend. de la soc. de biol. **52**, 622 (1900); **54**, 754 (1902).

Tabelle 9.

Versuch	Tierart	Gewicht in g	An- gew. Alk. in ccm	Erhaltener Alkohol in ccm aus je 100 g der folgenden Organe						Bemerkungen		
				Blut	Leber	Mus- kulatur	Gehirn, Rücken- mark	Fett	Niere		Urin	
1	Kaninchen	2420	21,25	0,7101	0,6642	0,4002	—	0,2638 1,24%	—	—	6,6336 31,21%	Eingegeben innerhalb $\frac{5}{4}$ Std.
2	"	2800	12,5	3,34% 0,54	3,13% 0,1501	1,88% 0,0572	—	—	—	—	2,3310 18,65%	$\frac{3}{4}$ Std. zwischen Eingabe u. Tötung.
3	"	2800	12,5	1,25% 0,24	1,25% 0,2295	0,46% 0,235	—	—	—	—	2,22 17,76%	$1\frac{1}{2}$ Std. zwischen Eingabe u. Tötung.
4	"	3600	12,5	0,92% 0,2246	1,84% 0,3743	1,88% 0,292	—	0,216 1,73%	—	—	3,592 28,74%	3 Tage gehungert. $\frac{3}{4}$ Std. nach Eingabe getötet.
5	"	3100	10,0	1,80% 0,3192	3,0% 0,1523	2,33% 0,2546	—	0,1363 0,2012	—	—	0,1761 7,81%	3 Tage gehungert. 3 Std. nach Eingabe getötet.
6	"	3100	10,0	3,19% 0,156	1,52% 0,3134	2,54% 0,1855	—	2% 1,36%	—	—	0,3091 0,588	4 Tage gehungert. 6 Std. nach Eingabe getötet.
7	Hund	5100	37,5	1,56% 0,456	3,13% 0,363	1,86% 0,3	—	23,67% 0,4001	—	—	3,09% 9,2316	Innerhalb $\frac{3}{4}$ Std. gegeben.
8	"	8200	25,0	1,21% 0,2286	0,97% 0,1906	0,8% 0,2173	1,07% 0,3842	—	—	—	24,62% 2,3985	$1\frac{1}{2}$ Std. zwischen Eingabe u. Tötung.
9	"	4300	15,0	0,91% 0,56	0,76% 0,3656	0,87% 0,3015	1,54% 0,4831	0,97% 0,7612	1,16% 0,4451	2% —	9,59% 0,536	2 Std. nach Eingabe getötet.
10	"	8700	27,0	3,73% 0,1744	2,44% 0,1672	2,01% 0,1410	3,22% 0,121	5,07% 0,216	2,93% 0,1151	—	3,57% 0,1696	$7\frac{1}{2}$ Std. nach Eingabe getötet.
				0,65% 0,62%	0,62% 0,52%	0,52% 0,45%	0,45% 0,43%	0,8% 0,8%	0,43% 0,43%	—	0,63% 0,63%	

In der Cerebrospinalflüssigkeit von Betrunkenen fanden Schumm und Fleischmann<sup>1)</sup> in den ersten 2 Stunden 1,5—4% Alkohol. Nach 24 Stunden ist nichts mehr nachweisbar. Nach Lénoble<sup>2)</sup> und seinen Mitarbeitern läßt sich bei Gesunden selbst nach Aufnahme großer Mengen (250 ccm in Form von Rotwein) schon nach 4 $\frac{1}{2}$  Stunden kein Alkohol mehr im Liquor nachweisen.

Tabelle 11.

	Species	Absol. Alkohol pro kg ccm	Zeit seit der Ingestion	Alkohol pro 100 g ccm	Alkohol pro 100 ccm Blut ccm
Testikel. . . . .	Meerschweinchen	3	1 h 20	0,21	0,30
Testikel. . . . .	Meerschweinchen	5	1 h 30	0,40	0,48
Testikel. . . . .	Hund	3	3 h 30	0,23	0,30
Prostata . . . . .	Hund	3	3 h 30	0,19	0,30
Ovarium . . . . .	Hund	3	1 h 10	0,17	0,27
Ovarium . . . . .	Hund	5	4 h	0,30	0,51
Flüssigkeit der Vesiculae seminales . . . . .	Meerschweinchen	3	1 h 20	0,22	0,30
Flüssigkeit der Vesiculae seminales . . . . .	Meerschweinchen	5	1 h 30	0,37	0,48
Sperma . . . . .	Mensch	1,5	2 h	0,11	0,15 <sup>3)</sup>

**Ausscheidung.** Nach den ältesten Anschauungen sollte der Alkohol angeblich den Organismus wieder unzerstört und unverändert verlassen. Magendie<sup>4)</sup> stützte sich dabei auf die Tatsache, daß er den Alkohol aus dem Blut vergifteter Tiere wieder abdestillieren konnte. Er sprach die Vermutung aus, daß der Alkohol durch die Lungen ausgeschieden werde. Auch Perrin, Lallemand und Duroy<sup>5)</sup> neigten ähnlichen Ansichten zu. Und Subbotin<sup>6)</sup> schließt aus seinen, allerdings mit unvollkommenen Analysenmethoden angestellten Versuchen an Kaninchen, daß in den ersten 5 Stunden nach der Einführung des Alkohols in den Organismus nicht unbedeutliche Mengen durch Haut, Lungen und Niere ausgeschieden werden. Nach Eingabe von 15 ccm 30 proz. Alkohols in den Magen wurden angeblich 12—16% unverändert aus dem Körper entlassen, und zwar zum größten Teil durch die Lungen. Demgegenüber hatte viel früher Schulinus<sup>7)</sup> unter Buchheim in Bestätigung der Ansicht von Masing<sup>8)</sup> nachgewiesen, daß in der Expirationsluft nur Spuren von Alkohol wieder erscheinen. Nachdem schon Lieben (Moleschotts Untersuchungen 10, 667 (1869) nachgewiesen hatte, daß bei Alkohol- und Weingenuß stets Alkohol, aber nur zu einem geringen Bruchteil in die Expirationsluft übergeht, konnten Dupré<sup>9)</sup> und Anstie<sup>10)</sup> in sehr sorgfältigen Untersuchungen zeigen, daß nur sehr geringe Mengen unverändert den Körper verlassen. Die Ausscheidung nach einer Aufnahme von täglich 112 ccm Brandy

<sup>1)</sup> O. Schumm u. Fleischmann, Dtsch. Zeitschr. f. Nervenheilk. 46, 275 (1913).

<sup>2)</sup> E. Lénoble, P. Le Gloahec, P. Baumier, J. Cann, Bull. et mém. d. l. soc. méd. d. hôp. d. Paris 36, 465. 1920.

<sup>3)</sup> Berechnet nach N. Gréhant, Journ. d'anat. et de physiol. 1900, S. 143.

<sup>4)</sup> Magendie, zit. nach V. Subbotin.

<sup>5)</sup> L. Lallemand, Perrin, Duroy, Gaz. méd. de Paris 16, 829 (1861), zit. nach H. Schulinus (l. c.).

<sup>6)</sup> V. Subbotin, Zeitschr. f. Biol. 7, 361 (1871).

<sup>7)</sup> H. Schulinus (l. c.).

<sup>8)</sup> R. Masing, Inaug.-Diss. Dorpat 1854, zit. nach Schulinus (l. c.).

<sup>9)</sup> A. Dupré, Proc. Roy. Soc. 20, 269 (1872).

<sup>10)</sup> Anstie, Practitioner 13, 15 (1874).



mit 48,68 g Alkohol betrug durch die Nieren nur 0,3984 g und durch die Lungen 0,2064 g. Die durch Haut und Kot ausgeschiedenen Mengen waren so gering, daß sie nicht in Betracht gezogen werden brauchten. Nach Aufnahme von 26,08 g Alkohol gestaltete sich die Ausscheidung folgendermaßen:

Tabelle 12.

Periode der Ausscheidung	in Atmungsluft	im Urin
In den ersten 3 Stunden . . . . .	0,09522	0,164
In den zweiten 3 Stunden . . . . .	0,00414	0,0029
In den dritten 3 Stunden . . . . .	0,00345	0,00207
Am ersten folgenden Tage . . . . .	0,00276	0,00184
Am zweiten folgenden Tage . . . . .	0,00276	0,00212

Diese äußerst geringen Mengen wurden außerdem noch sehr schnell vom Körper abgestoßen. In den ersten 3 Stunden nach der Aufnahme waren sie am größten. Die Verfasser schließen daraus, daß der Alkohol vom Tierkörper zersetzt und verbraucht werde.

Unabhängig davon kam Binz<sup>1)</sup> und seine Schüler Heubach<sup>2)</sup> und Schmiedt<sup>3)</sup> zu dem gleichen Ergebnis. Sie fanden, daß eine erhebliche Ausscheidung durch Nieren und Expirationsluft nicht stattfindet. Vom Menschen werden höchstens 3—6% des eingeführten Alkohols ausgeschieden, durch die Lungen nur Spuren (Heubach bei fiebernden Kranken).

Bodländer<sup>4)</sup> (unter Binz) kam in Selbstversuchen und in Versuchen am Hund zu gleichen Ergebnissen. Von 50—100 ccm absolutem Alkohol in 20—50proz. Lösung wurden vom Menschen 0,17—1,86%, im Mittel 1,18 durch den Urin ausgeschieden, und zwar die Hauptmenge in der ersten Stunde, ein geringerer Teil in der zweiten und Spuren in der dritten. Beim Hunde betrug die durch die Nieren ausgeschiedene Alkoholmenge nach Aufnahme von 20 bis 30 ccm absolutem Alkohol 1,57%. Die Ausscheidung durch die Haut war gering: 0,18% der eingenommenen Menge. Beim Hunde konnte nach Eingabe des Alkohols in den Magen eine Ausscheidung durch die Haut überhaupt nicht nachgewiesen werden. Nach subcutaner Darreichung wurden 3,1% Alkohol von der Haut abgegeben und eine Ausscheidung durch den Darmkanal kam überhaupt nicht in Frage. Die Abgabe durch die Lungen erreichte beim Menschen auch nur den geringen Betrag von 1,6%, beim Hunde 1,9%. Es hatten also von den eingegebenen Alkoholmengen beim Menschen nur 3,5, beim Hunde 2,9% den Organismus unverbrannt verlassen. Mindestens 95% waren nach Bodländers Ansicht zu Kohlensäure und Wasser oxydiert worden.

Albertoni<sup>5)</sup> konnte im Urin großer Hunde erst dann Alkohol nachweisen, wenn sehr große Mengen, z. B. 70 ccm Alkohol einverleibt worden waren. Nach Darreichung von nur 15—20 ccm war das Untersuchungsergebnis negativ.

Auch beim Menschen erschienen nach Aufnahme von Wein mit 80 ccm Alkohol nur Spuren im Urin, in der Expirationsluft war der Alkohol nur nach berauschenden Gaben nachweisbar. Weiterhin zeigte Albertoni, daß weder im Urin noch in der Ausatemungsluft Zersetzungsprodukte, z. B. Aldehyd aufzufinden waren, obwohl nach Eingabe von Acetaldehyd in den Magen selbst

<sup>1)</sup> C. Binz, Arch. f. experim. Pathol. u. Pharmakol. 6, 287, 1876.

<sup>2)</sup> H. Heubach, Inaug.-Diss. Bonn 1875.

<sup>3)</sup> A. Schmiedt, Centralbl. f. med. Wissensch. Nr. 5, S. 23, 1875.

<sup>4)</sup> G. Bodländer, Arch. f. d. ges. Physiol. 32, 398 (1883).

<sup>5)</sup> P. Albertoni, Arch. d. biol. ital. 9, 168 (1887).

geringste Mengen wieder unverändert im Urin erschienen. [Nach neueren Untersuchungen wird auch Acetaldehyd im Organismus oxydiert. S. Stepp<sup>1)</sup>]. Auf Grund dieser Versuche kommt auch Albertoni zu der Schlußfolgerung, daß der Alkohol im tierischen Organismus nahezu vollkommen verbrannt werde. Benedicenti<sup>2)</sup> konnte in der Ausatemluft ebenfalls nur geringe Mengen unveränderten Alkohols nachweisen. Die Ausscheidung betrug in einer Stunde nicht mehr als 0,9—1,2%. Eingehende Versuche haben dann Völtz und Baudrexel<sup>3)</sup> angestellt und darauf hingewiesen, daß die Menge des ausgeschiedenen Alkohols von verschiedenen Faktoren abhängig sei. Unter diesen kommt vor allen Dingen die Menge des einverleibten Alkohols und die Größe der Atmung in Betracht. Wurde Hunden 3 ccm Alkohol pro Kilogramm Tier dargereicht, so betrug die Ausscheidung 10—12%; davon wurde die Hälfte durch die Lungen ausgeschieden. Nach Aufnahme von 1 ccm Alkohol verließen nur 3—4% den Tierkörper unverändert. Diese Zahlen erniedrigten sich im Laufe von 2 bis 3 Wochen, wenn durch tägliche Eingabe von Alkohol eine Gewöhnung erzielt wurde. Nach 3 ccm wurden dann 8% und nach Aufnahme von 1 ccm pro Kilogramm Tier 0,7—0,9% unverändert ausgeschieden. Steigt die Diurese, so wird auch die Ausscheidung durch die Nieren größer. Die Abgabe durch die Lungen erreicht ihren höchsten Stand in der 3. Stunde, während durch den Urin schon in 1½—2 Stunden mehr als die Hälfte des durch die Nieren überhaupt abgegebenen Alkohols den Körper verläßt. Weiterhin konnte nachgewiesen werden, daß durch Zunahme der Atemgröße infolge körperlicher Arbeit die Ausscheidung des Alkohols durch die Lungen bis fast auf das Neunfache des Ruhewertes ansteigt. Aber auch bei starker Arbeit (Laufarbeit) wurde von dem Versuchstier (Hund) 90,5% des eingegebenen Alkohols verbrannt. Nur unter ganz ungewöhnlichen Umständen: nach großer Alkohol- und Wasserzufuhr und bei erheblich gesteigerter und verlängerter Arbeitsleistung, gab das Versuchstier infolge der größeren Diurese und Zunahme der Atemgröße wesentlich größere Alkoholmengen ab, die nach den Versuchen von Völtz 15% der eingenommenen Menge überschritten. Schon früher war Gréhant<sup>4)</sup> mit anderer Versuchsanordnung wie Völtz zu einem ähnlichen Ergebnis gelangt, indem er nicht die ausgeschiedene Alkoholmenge, sondern die im Blut vorhandene untersuchte und fand, daß Muskelarbeit die Ausscheidung beschleunigte. Für die Größe der Ausscheidung durch die Lungen spielt die Mischbarkeit der einverleibten Substanz mit Wasser eine wesentliche Rolle. Je besser die Mischbarkeit ist, desto weniger wird von den Lungen abgegeben. Aus diesem Grunde ist nach Cushny<sup>5)</sup> die Menge des ausgeatmeten Alkohols eine geringe.

Bei der Darreichung per os spielt auch der Füllungszustand des Magens eine große Rolle für die Resorption und Ausscheidung. Bei leerem Magen geht die Resorption schneller vonstatten und die Ausscheidung ist größer, so daß beim Menschen und Hund etwa achtmal mehr Alkohol durch den Urin ausgeschieden werden als wenn der Alkohol den Speisen zugesetzt wird (Völtz, Baudrexel und Dietrich<sup>6)</sup>). Ein Teckel, der längere Zeit 2 ccm pro Kilogramm Tier täglich erhielt, schied bei Eingabe von 20 ccm Alkohol in den

<sup>1)</sup> W. Stepp, Arch. f. experim. Pathol. u. Pharmakol. **87**, 148 (1920).

<sup>2)</sup> A. Benedicenti, Arch. f. Physiol. (u. Anat.) 1896, S. 255.

<sup>3)</sup> W. Völtz u. A. Baudrexel, Arch. f. d. ges. Physiol. **138**, 85 (1911); **142**, 47 (1911).

<sup>4)</sup> N. Gréhant, Compt. rend. de la soc. de biol. **55**, 802 (1903).

<sup>5)</sup> A. R. Cushny, Journ. of physiol. **40**, 17 (1910).

<sup>6)</sup> W. Völtz, A. Baudrexel u. W. Dietrich, Arch. f. d. ges. Physiol. **145**, 210 (1912).

nüchternen Magen 1,86 ccm durch die Atmung, 0,66 ccm durch den Urin aus. Bei gleichzeitiger Darreichung von Fleisch jedoch wurden nur 0,031 bzw. 0,1 ccm ausgeschieden. Das gleiche Tier verbrannte nüchtern 95,8%, bei gleichzeitiger Darreichung von 500 g Hackfleisch aber 98,4% des eingeführten Alkohols.

Zwei Schüler Gepperts erzielten gleichfalls wichtige Ergebnisse für die Ausscheidung des Alkohols durch den Urin. Schlichting<sup>1)</sup> zeigte, daß nach Aufnahme von geringen Mengen Alkohols in den Magen eine Ausscheidung durch den Urin nicht erfolgt. Wenn eine geringe Reduktion eines Gemisches von Kaliumbichromat und Schwefelsäure durch das Destillat des Urins auftritt, so rührt das nicht etwa von ausgeschiedenem Alkohol her, sondern tritt auch in geringem Umfange bei jedem normalen Urin ein, in dem sich solche reduzierenden Substanzen befinden. Spechter<sup>2)</sup> zeigte in Selbstversuchen, daß die Ausscheidung des Alkohols durch die Nieren von der Größe der Diurese und der Arbeit abhängt. Er kommt also zu ähnlichen Ergebnissen wie Völtz und seine Mitarbeiter. Nach dem Genuß von 500 ccm Wein werden in der Ruhe 234 bzw. 439 mg Alkohol ausgeschieden, bei Bewegungen aber nur 53,6 mg. Die 234 mg Alkohol wurden in 525 ccm, die 439 mg in 1140 ccm Urin abgesondert.

Von einem ganz anderen Gesichtspunkt aus untersuchten Widmark<sup>3)</sup> und fast gleichzeitig, aber unabhängig von ihm, Chabanier und Ibarra-Loring<sup>4)</sup> die Alkoholausscheidung durch den Urin, indem sie den Alkoholgehalt des Urins mit dem des Blutes verglichen. Dabei zeigte sich, daß das Blut bzw. Serum und der Harn die gleiche Konzentration an Alkohol aufweisen. Eine vermehrte Diurese ändert nichts an der Konzentration des Alkohols im Blut und Urin, wenn natürlich auch die Gesamtmenge des ausgeschiedenen Alkohols zunimmt. Auf nüchternen Magen ist die Konzentration im Blut und Harn größer als bei gleichzeitiger Nahrungsaufnahme. Die Nieren leisten bezüglich des Alkohols keine Konzentrationsarbeit. Im Harn von Trunkenen betrug der Alkoholgehalt 0,57%.

Neben der, wenn auch geringen Ausscheidung durch die Lungen, Nieren und Haut scheinen andere Ausscheidungsstätten im allgemeinen keine größere Rolle zu spielen. Doch sei erwähnt, daß Gréhan<sup>5)</sup> zeigen konnte, daß subcutan beigebrachter Alkohol auch durch die Magenschleimhaut ausgeschieden werden kann. Einem Hund, der 5 ccm absoluten Alkohols pro Kilogramm Tier subcutan erhielt, wurde 60 Minuten nach der Injektion der Magen ausgespült. Im Spülwasser konnten 2,41 ccm Alkohol, d. h. etwa 7% der eingegebenen Menge nachgewiesen werden. Selbstverständlich würde der in den Magen ausgeschiedene Alkohol im Dünndarm wieder resorbiert werden und der Verbrennung anheimfallen.

Der Übergang des Alkohols in die Milch ist vielfach Gegenstand der Untersuchung gewesen, weil die Feststellung von Wichtigkeit ist, ob durch die Milch Schädigungen des Kindes möglich sind. Wenn auch Uhl und Henzold<sup>6)</sup> mit Recht darauf hinweisen, daß eine positive Jodoformreaktion noch nicht für die Anwesenheit von Alkohol spricht und infolgedessen eine Reihe von Arbeiten von diesem Gesichtspunkte aus zu verwerfen sind, so ist doch durch einwandfreie Untersuchungen festgestellt, daß der Alkohol tatsächlich in der Milch er-

<sup>1)</sup> J. Schlichting, Inaug.-Diss 1917.

<sup>2)</sup> B. Spechter, Inaug.-Diss. Gießen 1917.

<sup>3)</sup> E. M. P. Widmark, Skand. Arch. f. Physiol. **33**, 85 (1915) u. Chem. Centralblatt 1915, 2. Nr. 14, S. 749.

<sup>4)</sup> H. Chabanier u. E. Ibarra-Loring, Compt. rend. d. l. soc. d. Biol. **79**, 8 (1916).

<sup>5)</sup> N. Gréhan, Compt. rend. de la soc. de biol. **55**, 376 (1903).

<sup>6)</sup> Uhl u. Henzold, Milchzeitung **30**, 181 (1901).



scheint. Rosemann<sup>1)</sup> fand bei einer Kuh nach großen Alkoholgaben Spuren von Alkohol in der Milch. Ebenso zeigte Klingemann<sup>2)</sup>, daß die Milch einer Ziege nach mäßiger Alkoholaufnahme bis 50 ccm pro dosi keinen Alkohol enthält, und daß auch bei Steigerung der Alkoholzufuhr nur geringe Mengen in die Milch übergehen. Selbst nach 100—200 ccm absoluten Alkohols werden nur 0,5% durch die Milch ausgeschieden. Beim Menschen liegen ähnliche Verhältnisse vor. Bei Einnahme von ungefähr 50 ccm Alkohol war nichts davon in der Milch nachweisbar. Nicloux<sup>3)</sup> hat beim Menschen, Schaf und Hund Alkohol in der Milch finden können (Bestimmung durch Reduktion eines Gemisches von Kaliumbichromat und Schwefelsäure). Nach Aufnahme von 60 ccm Rum mit 27 ccm Alkohol ließ sich dieser schon nach 15 Minuten in meßbaren Mengen in der Milch bestimmen und erst nach 7 Stunden war die untersuchte Probe alkoholfrei. Bei einem Schaf wurden nach Aufnahme von 3 ccm Alkohol per os ausgeschieden:

Tabelle 13.

nach 30 Min.	0,16 ccm in 100 ccm Milch						
„ 1 Std.	0,19	„	bei einem Alkoholgehalt von	0,21%	im Blut		
„ 1 „ 30 Min.	0,21	„	„	„	0,23%	„	„
„ 2 „ 30 „	0,21	„	„	„	0,23%	„	„
„ 3 „ 30 „	0,20	„	„	„	0,21%	„	„
„ 7 „ 30 „	0,13	„	„	„	0,14%	„	„
„ 23 „	0				0		

Bei einer Hündin, die 4 ccm Alkohol pro Kilogramm Tier erhielt, betrug der Alkoholgehalt:

Tabelle 14.

nach 30 Min.	0,26% in der Milch	und	0,37% im Blut		
„ 1 Std.	0,36%	„	„	0,46%	„
„ 2 „	0,39%	„	„	0,45%	„
„ 3 „	0,30%	„	„	0,45%	„
„ 6 „	0,20%	„	„	0,31%	„

Nicloux glaubt, daß eine Milch mit 0,25% Alkohol bei den Jungen Krämpfe hervorrufen könnte, was Klingemann bestreitet. Weller<sup>4)</sup> und ebenso Teichert<sup>5)</sup> haben den Übergang des Alkohols in die Milch der Kühe, die mit alkoholhaltiger Schlempe gefüttert worden waren, nachgewiesen. Doch scheinen die Mengen gerade nur qualitativ nachweisbar gewesen zu sein. Völtz und Paechtn<sup>6)</sup> haben die Milch 3—4 Jahre alter Kühe, die in der Mitte der Laktation mit 200—800 ccm Alkohol gefüttert wurden, untersucht und ihren Alkoholgehalt sehr gering gefunden. Bei einer Wöchnerin, die 60 ccm Kognak erhalten hatte, wurde in der nach 3 Stunden entnommenen Milchprobe von 46 g nur 0,009 g Alkohol gefunden. Eine Schädigung des Kindes ist im Gegensatz zu der Ansicht von Nicloux und Demme durch eine derartige Milch nicht möglich.

**Zusammenfassung.** Die experimentellen Untersuchungen über die Resorption und Ausscheidung des Alkohols geben ein ausgezeichnetes, sich wechsel-

<sup>1)</sup> R. Rosemann, Arch. f. d. ges. Physiol. **78**, 466 (1900).

<sup>2)</sup> F. Klingemann, Virchows Archiv **126**, 72 (1891) u. Dtsch. med. Wochenschr. 1892, Nr. 22.

<sup>3)</sup> M. Nicloux, Compt. rend. de la soc. de biol. **51**, 981 (1899) u. **52**, 295 (1900).

<sup>4)</sup> H. Weller, Forschungsber. üb. Lebensmittel u. ihre Beziehung z. Hygiene **4**, 206 (1897).

<sup>5)</sup> K. Teichert, Milchzeitung **30**, 148 (1901).

<sup>6)</sup> W. Völtz u. J. Paechtn, Biochem. Zeitschr. **52**, 73 (1913).

seitig ergänzendes Bild. Der Alkohol kann von allen Stätten der Applikation aus resorbiert werden und wird zu einem geringen Bruchteil durch Lungen, Nieren und Haut, etwa 5%, wieder ausgeschieden. Nur bei größeren toxischen Gaben können die Mengen erheblicher werden. Die Größe der Ausscheidung ist von der Geschwindigkeit der Resorption abhängig. Die Abgabe durch die Nieren wird bestimmend beeinflusst durch den Alkoholgehalt des Blutes und die Größe der Diurese. Die Abgabe durch die Lungen ist gleichfalls von dem Alkoholgehalt des Blutes und der Größe der Atmung abhängig. Wird diese z. B. durch Muskelarbeit vermehrt, so steigt auch die Ausscheidung. Eine Ausscheidung mit dem Kot findet nicht statt, obwohl subcutan injizierter Alkohol durch die Magenschleimhaut ausgeschieden werden kann, allerdings um in den tiefer gelegenen Darmabschnitten wieder resorbiert zu werden.

**Spaltung des Alkohols.** Aus den eben genannten Untersuchungen geht mit Sicherheit die Tatsache hervor, daß der Alkohol nur zu einem geringen Bruchteil unverändert vom tierischen Organismus wieder ausgeschieden wird. Die weitaus größte Menge, 90—96% sollen nach Ansicht von Ansti und Dupré, besonders aber von Binz und seinen Schülern im Stoffwechselgetriebe des Organismus zu Wasser und Kohlensäure abgebaut werden. Abelous, Bardier und Ribaut<sup>1)</sup> kamen zu den gleichen Ergebnissen, indem sie nicht nur, wie beispielsweise Binz, die Menge des unverändert ausgeschiedenen Alkohols bestimmten, sondern auch die im Körper zurückbleibende. Die Versuchstiere, Frösche und Meerschweinchen, wurden durch Asphyxie getötet, zerkleinert und der Destillation unterworfen. Wie die folgende Tabelle zeigt, sind die im Körper nachweisbaren Alkoholmengen, wenn überhaupt vorhanden, äußerst gering.

Tabelle 15.

Versuchsreihe	Nr.	Alkohol injiziert			Alkohol	
		absolut ccm	pro kg ccm	Versuchs- dauer	ausgeschied. ccm	im Körper ccm
I. Meerschweinchen . . . . .	1	1,0	3,1	8 Std.	0,13	0,0
	2	1,0	2,0	8	0,15	0,04
	3	0,5	1,0	7	0,025	0,025
II. Frosch . . . . .	1	1,0	50,0	2 Tage		0,94
	2	1,0	21,0	4		0,91
	3	0,25	3,5	7		0,0
	4	0,25	3,0	7		0,0

Soweit die eben genannten Untersucher, z. B. Binz, ihr Augenmerk darauf gerichtet hatten, war es auch niemals gelungen, Zwischenprodukte des Alkohols (Acetaldehyd und Essigsäure) in den Sekreten und Excreten des Körpers zu finden.

Daß solche Oxydationsprodukte des Alkohols sich jedoch bilden müssen, ist mehr als wahrscheinlich und schon Liebig<sup>2)</sup> hatte die Vermutung ausgesprochen, daß der Alkohol zu Aldehyd, sodann zu Milchsäure, Oxalsäure, Ameisensäure und Kohlensäure oxydiert werde. Duchek<sup>2)</sup> und sein Schüler Kretschy<sup>2)</sup> nahmen in der Tat an, daß nach Alkoholarreichung im Mageninhalt sowie im Blut- und Leberdestillat Aldehyd festzustellen sei. Dem widersprachen aber Buchheim<sup>2)</sup>, Masing<sup>2)</sup>, Setschenow<sup>2)</sup> u. a. Plevani<sup>3)</sup> konnte in der Leiche eines an akuter Alkoholvergiftung gestorbenen Menschen keine Spur von Acetaldehyd nachweisen und er neigt der Ansicht zu, daß die früheren Untersucher durch die Zersetzung von Milchsäure, die in den Ver-

<sup>1)</sup> Abelous, Bardier u. Ribaut, Compt. rend. de la soc. de biol. 55, 420 (1903).

<sup>2)</sup> Zit. nach J. Pohl, Arch. f. experim. Pathol. u. Pharmacol. 31, 281 (1893).

<sup>3)</sup> S. Plevani, Ann. de Chim. appl. alla medic. 1879, S. 34.

dauungssäften vorhanden war, zu ihrer irrigen Ansicht gekommen wären. Albertoni<sup>1)</sup> hat nun gezeigt, daß nach Eingabe von Äthylalkohol niemals Aldehyd in den Excreten nachweisbar sei. In neuester Zeit gibt Stepp<sup>2)</sup> an, bei der akuten Alkoholintoxikation des Menschen im defibrinierten und enteiweißten Blut deutlich jodbindende Eigenschaften gefunden zu haben, die nach Erhitzen mit Silberoxyd verschwanden. Es handelt sich also um eine aldehydartige Substanz, die wegen des positiven Ausfalls der Riminischen Reaktion als Acetaldehyd angesprochen wird. Ihre Menge auf Acetaldehyd berechnet beträgt 1,606 mg in 100 ccm Blut und 0,8 mg in 100 ccm Harn. Bei der akuten Alkoholintoxikation des Hundes (120 ccm 96% Alkohols in 500 ccm Wasser) war 6 Stunden danach kein Aldehyd nachzuweisen, im Harn aber 7,326 mg %. Nach Ansicht des Verfassers wird also Äthylalkohol über Acetaldehyd im Organismus abgebaut, der aber wegen seiner leichten Oxydationsfähigkeit nur in Spuren nachgewiesen werden kann.

Extra corpus dagegen konnten durch Versuche an überlebenden Organen verschiedene Forscher die Entstehung verschiedener Oxydationsprodukte des Äthylalkohols mit Leichtigkeit nachweisen. So gelang es Jaillet<sup>3)</sup> zu zeigen, daß der Alkohol in Berührung mit sauerstoffhaltigem Blut in Essigsäure übergeht. Im lebenden Organismus war Essigsäure aber nicht festzustellen, weshalb er die Vermutung ausspricht, daß die Säure sofort weiter oxydiert werde. Nach Batelli und Stern<sup>4)</sup> enthält die Leber ein Ferment, die Hepatoalkoholase, die imstande ist, den Alkohol zu Essigsäure zu oxydieren. Auch Aldehyd konnte unter Umständen in beträchtlichen Mengen nachgewiesen werden. Die Menge des gebildeten Aldehyds hängt von den Versuchsbedingungen ab und ist am größten bei einer Konzentration von 0,1% NaOH. Der Aldehyd wird weiter zu Essigsäure oxydiert, was sich aus Versuchen ergibt, bei denen von vornherein Aldehyd zu dem Organbrei zugesetzt wurde. Andere Organe als die Leber sollen angeblich diese Alkoholase nur in Spuren enthalten. Am reichsten ist die Leber von Rindern und Pferden, während die Menschenleber nur wenig Ferment enthält. Auch nach Masuda<sup>5)</sup> entsteht bei Durchströmung der normalen glykogenarmen Hundeleber mit Rinderblut unter Zusatz von Äthylalkohol Acetessigsäure und Acetaldehyd. In einem gewissen Gegensatz zu diesen Angaben stehen die Untersuchungsergebnisse von Meßner<sup>6)</sup>, der zeigte, daß der Alkohol in überlebenden Organen bei Körpertemperatur keine Umänderungen erfährt. Es wurde das Blut oder der Organbrei von Tieren, denen vorher Alkohol verabreicht war, unmittelbar nach dem Tode oder nach sechsständiger Aufbewahrung im Brutofen bei Körpertemperatur untersucht und nur ganz geringfügige Unterschiede erhalten, wie die beifolgende Tabelle zeigt:

Tabelle 16.

100 ccm Blut sofort analys. enthalten . . . . .	0,482 g abs. Alk.
100 „ „ nach 6ständiger Erwärmung enthalten . . . . .	0,481 g „ „
100 g Leber sofort analysiert enthalten . . . . .	0,466 g „ „
100 g „ nach 6ständiger Erwärmung enthalten . . . . .	0,459 g „ „
100 g Gehirn sofort analysiert enthalten . . . . .	0,409 g „ „
100 g „ nach 6ständiger Erwärmung enthalten . . . . .	0,401 g „ „
100 g Muskulatur sofort analysiert enthalten . . . . .	0,299 g „ „
100 g „ nach 6ständiger Erwärmung enthalten . . . . .	0,290 g „ „

<sup>1)</sup> P. Albertoni, Arch. ital. de biol. 9, 168 (1888).

<sup>2)</sup> W. Stepp, Arch. f. experim. Pathol. u. Pharmakol. 87, 148 (1920).

<sup>3)</sup> J. Jaillet, Paris 1884, S. 178.

<sup>4)</sup> F. Batelli u. L. Stern, Compt. rend. de la soc. de biol. 67, 419 (1909) u. 68, 5 (1910).

<sup>5)</sup> N. Masuda, Biochem. Zeitschr. 45, 140 (1912).

<sup>6)</sup> J. Messner, Inaug.-Diss. Gießen 1913.



Es wäre nicht ausgeschlossen, daß bei längerer Versuchsdauer doch ein Abbau erzielt worden wäre. Diese Vermutung ist besonders im Hinblick auf Versuche von Hirsch<sup>1)</sup> gerechtfertigt, der fand, daß der Leberbrei von Tieren durch ein in ihm enthaltenes Ferment, Alkoholoxydase, den Äthylalkohol zerstören kann. Auch der getrocknete Preßsaft der Leber ist noch wirksam. Hirsch konnte im übrigen einen Unterschied in der alkoholzersetzenden Wirkung der Leber von Tieren, die an Alkohol gewöhnt oder nicht vorbehandelt waren, nicht erkennen.

Über die Stätten des Oxydationsabbaus des Äthylalkohols ist wenig bekannt. Die eben erwähnten Untersuchungen von Batelli und Stern, Masuda und Hirsch zeigen, daß die Leber zweifellos alkoholzerstörende Fähigkeiten besitzt, aber auch das sauerstoffhaltige Blut könnte in Betracht kommen und Rohde und Fischer<sup>2)</sup> haben gezeigt, daß auch der Herzmuskel Alkohol zerlegen kann.

Auf Grund aller dieser Versuche ist es aber sicher, daß der Alkohol bei nicht übermäßigen Gaben zum weitaus größten Teil zerstört wird (bis zu 95%) und zu Kohlensäure und Wasser oxydiert wird. Es ist wahrscheinlich, daß die Drüsen und Muskeln an seiner Oxydation besonders beteiligt sind und ferner, daß die Oxydation vielleicht über das Acetaldehyd und die Essigsäure von statten geht.

**Wirkung auf das Blut.** Daß der Äthylalkohol zum Blut in vitro zugesetzt Veränderungen erzeugt, ist schon seit langem bekannt. Schon Böttcher<sup>3)</sup> beschrieb die Entstehung von „Blutkrystallen“, worunter die Bildung eines roten Niederschlages zu verstehen ist. Später beschäftigte man sich aus den verschiedensten Gründen mit der Einwirkung des Alkohols auf das Blut und dabei wurde erkannt, daß diese Substanz, wie viele andere Narkotica der gleichen Reihe, die Eigenschaft besitzt, die Erythrocyten zu hämolysieren (Juckkuff<sup>4)</sup>, Vandeveld<sup>5)</sup>, Fühner und Neubauer<sup>6)</sup>). Letztere stellten fest, daß bei einem Alkoholgehalt von 14,9%, also rund 15 Gew. %, eine vollkommene Hämolysen der gewaschenen und in Kochsalzlösung suspendierten Erythrocyten eintritt. Nach Eiger<sup>7)</sup> beginnt die Hämolysen bei 5 Vol. % und ist auch nach diesem Forscher bei 15% vollständig. Ebenso kamen Apitz und Kochmann<sup>8)</sup> zu ähnlichen Ergebnissen. Wird die Konzentration des Alkohols gesteigert, so entsteht ein Niederschlag, der sein Maximum bei 55 Vol. % Alkohol erreicht. Durch die mikroskopische Untersuchung ließ sich feststellen, daß dieser Niederschlag aus agglutinierten Erythrocyten besteht, die ohne ihre Form wesentlich zu ändern, so fest miteinander verklebt waren, daß nur sehr energisches Schütteln sie voneinander lösen konnte. Die Bildung eines Niederschlages von wenig veränderten Erythrocyten steht in engem Zusammenhang mit der Möglichkeit, die roten Blutkörperchen durch Alkohol zu fixieren. Sabbatani<sup>9)</sup> nimmt nun an, daß Hämolysen und Fixierung auf zwei verschiedenen Vorgängen beruhen, indem nämlich mit steigender Konzentration die Löslichkeit der Zellipoide und

<sup>1)</sup> J. Hirsch, Biochem. Zeitschr. **77**, 129 (1916).

<sup>2)</sup> E. Rohde u. W. Fischer, Arch. f. experim. Pathol. u. Pharmakol. **80**, 93 (1916).

<sup>3)</sup> A. Böttcher, zit. nach M. Sulzynski, Inaug.-Diss. Dorpat 1865.

<sup>4)</sup> E. Juckkuff, Versuche zur Auffindung eines Dosierungsgesetzes. Leipzig 1895.

<sup>5)</sup> A. J. J. Vandeveld, Bull. de la soc. chim. d. Belg. **21**, 32 (1907).

<sup>6)</sup> H. Fühner u. E. Neubauer, Arch. f. experim. Pathol. u. Pharmakol. **56**, 333 (1907).

<sup>7)</sup> M. Eiger, Zeitschr. f. Immunitätsforsch. **9**, 238 (1911).

<sup>8)</sup> G. Apitz u. M. Kochmann, Arch. f. experim. Pathol. u. Pharmakol. **87**, 227 (1920).

<sup>9)</sup> L. Sabbatani, Accad. Med. Padova. Sitzungsber. v. 28. IV. 1910.

damit in ursächlichem Zusammenhang die Hämolysen zunimmt, während gleichzeitig die Löslichkeit anderer Zellbestandteile (Eiweißsubstanzen) abnimmt und dadurch Gerinnung und Fixierung der Erythrocyten zustande kommt. Der kritische Wert tritt bei der Konzentration auf, bei der die Geschwindigkeit beider Vorgänge einander gleichkommt.

Nach Apitz und Kochmann (a. a. O.) wurden sowohl bei Hämolysen bedingenden, wie auch geringeren Konzentrationen meßbare Mengen von Alkohol von den Erythrocyten gebunden. Bei den hämolysierenden Konzentrationen sind dies 8,5 mg Alkohol auf 1 Milliarde rote Blutkörperchen des Rindes.

Aus diesen Versuchen geht aber die Tatsache mit Sicherheit hervor, daß es bei Einverleibung des Alkohols, selbst in toxischen Gaben, niemals zu einer Hämolysen der Erythrocyten in vivo kommen kann, da der Alkoholgehalt selbst bei vollkommener Trunkenheit nur 0,5 Vol. % und beim Tode 1,0% beträgt

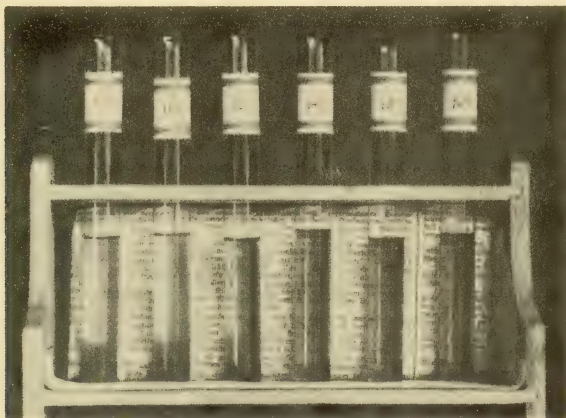


Abb. 4. Alkoholhämolysen. (Nach Fühner.)

(Gréhant l. c.). Nur bei unmittelbarer Einspritzung ins Blut könnten bei hohen Konzentrationen Schädigungen eintreten.

Die Hämolysenversuche wurden zumeist an plasmafreien, gewaschenen Blutkörperchenaufschwemmungen in isotonischen Salzlösungen angestellt. Wenn die Erythrocyten in Serum suspendiert sind, so müssen wesentlich höhere Alkoholkonzentrationen angewandt werden, um Hämolysen zu erzeugen, da die Serums-substanzen die Hämolysen zu hemmen vermögen. Fischer<sup>1)</sup> hat diese Verhältnisse genauer untersucht. Er gibt an, daß das Unwirksamwerden des 15% Alkohols darauf beruht, daß die Serumalbumine den Alkohol an sich reißen. Dieser Vorgang verläuft in Form einer Adsorptionskurve und ist deshalb als Adsorptionserscheinung anzusprechen. Schultz<sup>2)</sup> behauptet, daß das Serum Luetischer häufig ein auffallend großes Hemmungsvermögen der hämolysierenden Wirkung gegenüber besitze.

<sup>1)</sup> A. Fischer, Centralbl. f. Physiol. **27**, 900 (1913).

<sup>2)</sup> J. H. Schultz, Folia serolog. **7**, 799 (1911).

Der Alkohol vermag auch andere Arten der Hämolyse zu beeinflussen, so wird die Salzhämolyse durch hypotonische Salzlösungen durch kleine Gaben von Alkohol gehemmt (Joel)<sup>1)</sup>, durch höhere Konzentrationen begünstigt. Die Hämolysehemmung ist ein reversibler Vorgang und wird auf eine Verminderung der Permeabilität zurückgeführt. Miculicich<sup>2)</sup> stellte fest, daß Lösungen von Salzen und Anektrolyten, die an und für sich nicht hämolytisch wirken, die Alkohol(Urethan- und Saponin-)hämolyse befördern können. Auch die Hämolyse durch höhere Temperaturen wird durch Alkohol begünstigt, der „Schmelzpunkt“ der Erythrocyten wird durch Alkoholzusatz erniedrigt (Küper)<sup>3)</sup>. In den Versuchen Nakagawas<sup>4)</sup> zeigt sich die Abhängigkeit der hämolytischen Wirkung von der Temperatur sehr deutlich. Es tritt nach Ablauf von 5—60 Minuten Hämolyse ein:

A. bei Menschenblut:

bei ungefähr	16—25%	Alkohol und einer Temperatur von . . . . .	24—25°
„ „	10—17%	„ „ „ „ „ „ . . . . .	37°
„ „	9—19%	„ „ „ „ „ „ . . . . .	37,5—38°
„ „	9—16%	„ „ „ „ „ „ . . . . .	38,5—39°

B. beim Hundeblut:

bei ungefähr	10—17%	Alkohol und einer Temperatur von . . . . .	37°
„ „	10—18%	„ „ „ „ „ „ . . . . .	37,5—38°
„ „	9—16%	„ „ „ „ „ „ . . . . .	38,5—39°
„ „	7—17%	„ „ „ „ „ „ . . . . .	39,5—40°

C. beim Kaninchenblut:

bei ungefähr	6—14%	Alkohol und einer Temperatur von . . . . .	37,5—38°
„ „	5—18%	„ „ „ „ „ „ . . . . .	38,5—39°
„ „	5—12%	„ „ „ „ „ „ . . . . .	39,5—40°

Vandevelde<sup>5)</sup> gibt die interessante Tatsache an, daß die fötalen Blutkörperchen des Menschen gegenüber den hämolytischen Wirkungen des Alkohols eine größere Widerstandsfähigkeit zeigen als die des mütterlichen Blutes.

Die Einwirkungen des Alkohols auf die phagocytären Eigenschaften der Leukocyten *in vitro* wurden von Hamburger und De Haan<sup>6)</sup> untersucht. Sie fanden, daß in verhältnismäßig geringen Konzentrationen des Alkohols die Phagocytose in erheblichem Maße beschleunigt, bei steigender Konzentration aber gehemmt wird. Der Wirkungsgrad soll mit dem Teilungskoeffizienten des Alkohols zwischen Öl und Wasser in Verbindung stehen (s. Theorie der Narkose). Nakagawa (l. c.) konnte bei den von ihm angewandten Alkoholkonzentrationen nur eine Hemmung feststellen, morphologische Veränderungen der Leukocyten sind aber nicht vorhanden.

An dieser Stelle mögen auch Versuche von Warburg<sup>7)</sup> und Thorsch<sup>8)</sup> erwähnt werden, die bei dem Kapitel „Andere Alkohole“ noch eingehender besprochen werden müssen. Warburg untersuchte an Gänseerythrocyten die Sauerstoffatmung unter Einwirkung verschiedener Alkohole und anderer Substanzen und fand, daß die Atmung durch den Äthylalkohol gehemmt werde. Diese Hemmung ist ein durchaus reversibler Vorgang, da nach Entfernung des Alkohols der Sauerstoffverbrauch wieder zur Höhe der Kontrollen anstieg.

<sup>1)</sup> A. Joel, Arch. f. d. ges. Physiol. **161**, 5 (1915).

<sup>2)</sup> M. Miculicich, Centralbl. f. Physiol. **24**, 523 (1910).

<sup>3)</sup> W. Küper, Inaug.-Diss. Gießen 1905.

<sup>4)</sup> K. Nakagawa, The Tohoku Journ. of experim. med. **2**, 81 (1921).

<sup>5)</sup> A. J. J. Vandevelde, Annal. de la soc. de méd. de Gand **83**, 152 (1905).

<sup>6)</sup> H. J. Hamburger u. J. de Haan, Wisk. en Natk. Afd. **20**, 183 (1911).

<sup>7)</sup> O. Warburg, Zeitschr. f. physiol. Chem. **69**, 452 (1910).

<sup>8)</sup> M. Thorsch, Biochem. Zeitschr. **55**, 266 (1913) u. **64**, 230 (1914).



Alkohol beeinflußt die meisten roten Blutkörperchen in der Weise, daß sie befähigt sind, in unspezifischer Weise hämolytische Amboceptoren zu binden. Mit Alkohol vorbehandelte Kaninchen, Affen- und Meerschweinchenblutkörperchen binden Amboceptoren gegen Hammelblutkörperchen ebenso wie es Hammelbluterythrocyten selbst tun. Andererseits rufen solche mit Alkohol vorbehandelte Erythrocyten spezifische Immunkörper hervor, so daß man annehmen muß, daß die antigenen Gruppen durch den Alkohol nicht zerstört werden.

Die Gerinnung des Blutes unter Zusatz von Alkohol *in vitro* wurde von Marchadier<sup>1)</sup> untersucht, der feststellte, daß geringe Mengen von Alkohol (10 ccm 91% Alkohol auf 240 ccm Blut) die normale Gerinnung nicht stört; bei etwas größeren Mengen trat nur unvollkommene Gerinnung auf. Bei einer Konzentration von 1 Teil Alkohol und 4 Teilen Blut blieb letzteres vollkommen flüssig und ließ sich auch durch Zusatz von Serum nicht zur Gerinnung bringen, zu gleichen Teilen aber dem Blut zugefügt, verursachte er selbst eine Fällung.

Im Blutserum bedingt der Alkohol *in vitro* nach Simon<sup>2)</sup> tiefgehende Veränderungen „aller physikalischen Konstanten“ (molekulare Konzentration, elektrische Leitfähigkeit, Viscosität usw.) und auch des physikalisch-chemischen Verhaltens der Eiweißstoffe des Blutes, selbst dann, wenn er in verhältnismäßig kleinen Mengen einwirkt und bevor im Serum auch nur die geringste Spur eines Niederschlages eintritt. Die molekulare Konzentration durch Gefrierpunktbestimmung gefunden, nimmt nach Alkoholzusatz zu, die elektrische Leitfähigkeit dagegen ab und die Viscosität wird deutlich größer.

Nach Einverleibung des Alkohols, also *in vivo*, haben Buglia und Simon<sup>3)</sup> im Blutserum des Hundes zahlreiche tiefgreifende Veränderungen physikalisch-chemischer Art wahrgenommen, die den *in vitro* gefundenen, d. h. nach Zusatz von Alkohol zum Blutserum entsprechen: Verminderung des spezifischen Gewichts, Vermehrung der molekularen Konzentration und Verminderung der Leitfähigkeit. Die beiden letzten Veränderungen seien, so geben die Verfasser an, von um so größerer und ausschlaggebenderer Bedeutung, als sonst unter physiologischen Bedingungen bei Erhöhung der molekularen Konzentration auch eine Erhöhung der Leitfähigkeit gefunden zu werden pflegt. Die Verfasser folgern daraus, daß diese physikalisch-chemischen Veränderungen des Blutes auch die Organe beeinflussen müssen, und daß die durch den Alkohol gesetzten Erscheinungen weniger chemischer als physikalisch-chemischer Art seien. Auch Sabbatani<sup>4)</sup> stellte fest, daß unter der Einwirkung von Methyl- und Äthylalkohol der kryoskopische Wert des Blutes, d. h. die molekulare Konzentration zunimmt und mit dem der Organe gleichzeitig ansteigt (am deutlichsten im Gehirn, deutlich in der Niere, weniger ausgesprochen im Herzen; in der Leber schwanken die Werte erheblich und in den Muskeln steigt der kryoskopische Wert nur sehr wenig an). Ebenso wird die Abnahme der elektrischen Leitfähigkeit im Blut bestätigt.

Burton-Opitz<sup>5)</sup> untersuchte mit der Hürthleschen Methode unter allen Vorsichtsmaßregeln die Viscosität des strömenden Blutes. Nach intravenöser Injektion von 3—5 ccm 10—25% Alkohols wird die Viscosität mäßig gesteigert. Stärkere Wirkungen treten erst ein, wenn 30—40 ccm 60—65%

<sup>1)</sup> L. Marchadier, *Compt. rend. de la soc. de biol.* **56**, 315 (1904).

<sup>2)</sup> J. Simon, *Arch. di fisiol.* **4**, 594 (1907).

<sup>3)</sup> G. Buglia u. J. Simon, *Arch. ital. de biol.* **48**, 1 (1907).

<sup>4)</sup> L. Sabbatani, *Arch. di fisiol.* **7**, 49 (1910).

<sup>5)</sup> R. Burton-Opitz, *Journ. of physiol.* **32**, 8 (1904).

Alkohols in den Magen oder das Duodenum injiziert werden. So stieg bei letzterer Versuchsanordnung die Viskosität des Blutes von 5,42 auf 6,24. Diese Wirkung des Alkohols tritt schon 5—10 Minuten nach Einverleibung in den Magendarmkanal ein und hält 30—45 Minuten an. Bei gesteigerter Viscosität war auch stets das spezifische Gewicht des Blutes erhöht.

Ausgesprochene Veränderungen in chemischer Beziehung fand Ducceschi<sup>1)</sup> zum Teil im Verein mit Barilari<sup>2)</sup>. Bei längerer Verabreichung von täglich 2—5 ccm 95% Alkohol pro Kilogramm Hund mit der vierfachen Menge Wasser verdünnt, tritt schon nach 2 Tagen eine deutliche Erhebung des Cholesterinspiegels im Blut ein. Diese Cholesterinämie bleibt während der Dauer der Alkoholdarreichung bestehen und verschwindet allmählich erst nach mehr als 7 Tagen nach Beendigung der Alkoholzufuhr. Auch beim Menschen ließ sich eine Hypercholesterinämie feststellen. Der Gehalt des Blutes kann dabei bis auf das Doppelte erhöht sein, das Gesamtfett bis zu 5%, während das Lecithin wechselnde Werte aufweist. In Übereinstimmung mit den Ergebnissen Ducceschis stehen die Versuche von Bürger und Schweisheimer<sup>3)</sup>, die zeigten, daß beim Hunde eine akute Alkoholvergiftung Vermehrung des Cholesterins im Blute hervorruft, die allerdings erst eintritt, wenn die Alkoholmengen im Blut bereits abnehmen. Eine offensichtliche Lipämie konnte aber selbst nach sehr hohen Alkoholgaben, 11 ccm pro Kilogramm Tier, nicht festgestellt werden. Außer dem Cholesterin sollen auch die übrigen Blutfette vermehrt sein. Feigl<sup>4)</sup> allerdings konnte sowohl bei akuter wie chronischer Alkoholintoxikation auch eine Lipämie nachweisen. Die Angabe von Thomas<sup>5)</sup>, daß die Alkaleszenz des Blutes unter toxischen Gaben des Alkohols vermindert sei, ist wohl mit Vorsicht aufzunehmen, da die Methodik nicht einwandfrei erscheint.

Die Zahl der roten Blutkörperchen soll nach Andreesen<sup>6)</sup> insofern Veränderungen zeigen, als nach Eingabe von konzentriertem Alkohol bei Tieren anfangs eine Zunahme und später eine Abnahme zustande kommt. Nach Annahme des Verfassers beruht die Zunahme auf einer Eindickung des Blutes infolge erhöhter Diurese und die Abnahme auf einer Hydrämie nach Gefäß-erweiterung. Verdünnter Alkohol veranlaßt sofortiges Sinken der Blutkörperchenzahl. Im Gegensatz dazu konnte Mayer<sup>7)</sup> an sich selbst und an einer Henne keinen Einfluß mittlerer Alkoholgaben auf die Zahl der Erythrocyten und den Hämoglobingehalt der roten Blutkörperchen auffinden.

Die Leukocyten scheinen nach Moretti<sup>8)</sup> beim Menschen nach längerer Alkoholaufnahme insofern eine Veränderung zu erfahren als anfangs eine Vermehrung der Mononucleären, dann der Lymphocyten eintritt und schließlich sich wieder normale Verhältnisse einstellen.

Mit der Frage, ob kleine Alkoholgaben 0,1 ccm pro Kilogramm Kaninchen die Widerstandsfähigkeit der Erythrocyten in vivo gegenüber der hämolytischen Wirkung artfremden Serums herabsetzen, hat sich Laitinen<sup>9)</sup> beschäftigt. Er

<sup>1)</sup> V. Ducceschi u. V. Barilari, Arch. di fisiol. **14**, 21 (1915).

<sup>2)</sup> V. Ducceschi, Arch. di fisiol. **13**, 147 (1915) u. Ann. d'ig. **30**, 91 (1920).

<sup>3)</sup> M. Bürger u. W. Schweisheimer, Zeitschr. f. experim. Med. **5**, 136 (1916).

<sup>4)</sup> J. Feigl, Biochem. Zeitschr. **92**, 282 (1918).

<sup>5)</sup> Thomas, Arch. f. experim. Pathol. u. Pharmacol. **41**, 1 (1898).

<sup>6)</sup> A. Andreesen, Inaug.-Diss. Dorpat 1883.

<sup>7)</sup> H. Mayer, Inaug.-Diss. Erlangen 1895.

<sup>8)</sup> Moretti, Ann. di Ott. **40**, 396 (1911), zit. nach Biochem. Zentralbl. **13**, Nr. 1657 (1912).

<sup>9)</sup> T. Laitinen, Brit. journ. of tuberc. **2** 194 (1907); Zeitschr. f. Hyg. u. Infektionskrankh. **58**, 139 (1908); **34**, 206 (1900).

findet sie deutlich vermindert, was Orban<sup>1)</sup> nach einmaliger Alkoholzufuhr bestätigen kann, während sie durch fortgesetzte Zufuhr vermehrt sein soll. Fillinger<sup>2)</sup> kommt auf Grund seiner Versuche mit von Liebermann<sup>3)</sup> am Menschen sowohl wie an Hund und Kaninchen ebenfalls zu dem Ergebnis, daß die Widerstandsfähigkeit der Erythrocyten gegenüber hämolytischen Einflüssen nach Alkoholdarreicherung vermindert sei, und nach Reich<sup>4)</sup> ist die Resistenz menschlicher Erythrocyten gegenüber hypertonischen Salzlösungen um so geringer, je ausgiebiger der Spender des Blutes Alkohol genossen hat; doch seien hierbei weitgehende Ausnahmen beobachtet worden. Ein völlig negatives Ergebnis haben nun im Gegensatz hierzu Friedberger und Döpner<sup>5)</sup> gefunden, die trotz höheren Alkoholgaben als sie Laitinen anwandte, niemals eine Resistenzverminderung der Erythrocyten feststellen konnten. Eine Bestätigung erfuhren diese Angaben durch Tasawa<sup>6)</sup>, der bei täglicher Zufuhr von 25% Alkohol — insgesamt wurden 150 — 425 ccm Alkohol per os verabreicht — keine merkliche Abnahme der Widerstandsfähigkeit der Erythrocyten gegenüber der hämolytischen Wirkung von Saponinen, Kobragift und Immunserum beobachten konnte.

Die Phagocytose im Blute von Personen, die regelmäßig Alkohol zu sich nahmen, war in den Versuchen von Reich (l. c.) nur schwer zu beurteilen, da sehr starke Schwankungen vorkamen. Besonders die Phagocytose von Tuberkelbacillen zeigte kein regelmäßiges und vom Alkoholverbrauch abhängiges Verhalten; dagegen hatte es den Anschein, als ob die Phagocytose von Typhusbacillen im Durchschnitt bei denjenigen Personen, die Alkohol nie oder nicht regelmäßig zu sich nahmen, ausgiebiger war als bei denen, die regelmäßig Alkohol aufnehmen. Wenn Kruschilin<sup>6)</sup> eine Schädigung der Phagocytentätigkeit annimmt, indem er beobachtet, daß Kaninchen nach intravenöser Injektion von 5—10 ccm Alkohol und gleichzeitiger Einspritzung von Staphylokokken und Sporen von *Subtilis* und *Anthrax* einen schnelleren Verlauf der Infektion zeigen, so ist diese Schlußfolgerung nicht ohne weiteres zwingend; denn es lassen sich auch andere Gründe als allein die Schädigung der Phagocyten für diese Beobachtung anbringen.

**Wirkung auf das Zentralnervensystem.** Bei keiner anderen narkotisch wirkenden Substanz ist die Frage so häufig erörtert worden, ob kleine Gaben eine erregende Wirkung auf das Zentralnervensystem hervorbringen können und ob größere Gaben erst nach einem vorhergegangenen Erregungsstadium zu lähmen vermögen, als beim Alkohol. Wie aus den früheren Ausführungen mit Sicherheit hervorgeht; ist die erregende Wirkung bei Pflanzen, niederen Tieren und gewissen isolierten Zellkomplexen höherer Tiere mit Sicherheit bewiesen. Selbst Schmiedeberg<sup>7)</sup>, der am zähesten an der Anschauung von der allein lähmenden Wirkung festgehalten hat, vermag hier wenigstens dem Alkohol erregende oder erregbarkeitssteigernde Wirkung („nutritiver“ Reiz) nicht abzustreiten. Aber für das Zentralnervensystem wird auch heute noch mit Schmiedeberg und Bunge<sup>8)</sup> vielfach lediglich eine lähmende Wirkung

<sup>1)</sup> R. Orban, *Arvosi Hetilap* 1913, Nr. 25, zit. nach *Malys Jahresber. d. Tierchemie* **43**, 112 (1913).

<sup>2)</sup> Fr. Fillinger, *Magyar Orvosi Arch.* 1912, Nr. 3, zit. nach *Malys Jahresber. d. Tierchemie* **42**, 132 (1912).

<sup>3)</sup> H. W. Reich, *Arch. f. Hyg.* **84**, 337 (1915).

<sup>4)</sup> E. Friedberger u. H. Döpner, *Zentralbl. f. Bakteriologie* **46**, 438 (1908).

<sup>5)</sup> Tasawa, *Zeitschr. f. Immunitätsforsch.* **18**, 450 (1913).

<sup>6)</sup> W. A. Kruschilin, *Zeitschr. f. Immunitätsforsch.* **1**, 407 (1909).

<sup>7)</sup> O. Schmiedeberg, *Grundriß d. Pharmakologie*. 7. Aufl. Leipzig 1913.

<sup>8)</sup> G. Bunge, *Die Alkoholfrage*. Leipzig 1887.



angenommen und die Erregungen als scheinbare ausschließlich auf den Fortfall von Hemmungen zurückgeführt. Es kann aber gar keinem Zweifel unterliegen, daß ein grundsätzlicher Unterschied zwischen den einzelnen Zellen des Organismus nicht bestehen kann. Es ist ebenso wahrscheinlich, daß eine Ganglienzelle durch passende Konzentrationen des Alkohols in gleicher Weise erregt wird, wie dies bei der Flimmerzelle sichergestellt ist. Es würde im Gegenteil höchst auffallend sein, wenn die Ganglienzellen des Zentralnervensystems sich anders verhalten würden als andere Zellen des Organismus, und ebenso unwahrscheinlich dürfte es sein, wenn nur im Gebiete der psychomotorischen Bahnen der Alkohol erregend wirken würde, während die psychosensorischen und feineren intellektuellen Leistungen des Gehirns von Anfang an gelähmt würden. Sicher ist es wohl allerdings, daß die Gabengrößen für die motorischen Bahnen andere sind, als die, welche die sensiblen und sensorischen Teile und die Assoziationsbahnen des Zentralnervensystems beeinflussen können. Experimentell sind hier noch wesentliche Lücken auszufüllen, worauf auch schon Kraepelin<sup>1)</sup> in seiner bekannten Monographie hingewiesen hat. Im Einzelnen seien folgende Versuche erwähnt.

Bei Medusen (*Cotylorhiza*) hat Bethe<sup>2)</sup> eine nicht peripher bedingte Steigerung der Reflexerregbarkeit nachweisen können, da durch  $\frac{1}{2}\%$  Alkohollösungen die spontanen rhythmischen Bewegungen wiedererschiene, die durch Ausschneiden der Randkörper fast zum Stillstand gekommen waren. Mehnizzen<sup>3)</sup> hat beim Reflexfrosch nach Zerstörung des Gehirns eine Steigerung der Reflexerregbarkeit unter dem Einfluß des Alkohols gesehen. Scheffer<sup>4)</sup> allerdings führt diese Ergebnisse auf Versuchsfehler zurück, da er mit anderer Methode meistens nur eine Verminderung der Reflexerregbarkeit bei *R. esculenta* beobachten konnte. Hyde, Spray und Howat<sup>5)</sup> gingen bei ihren Versuchen von der Tatsache aus, daß die Pigmentflecke an gewissen Körperstellen der Frösche auf chemischen Reize verschwinden oder stärker auftreten (Reizung mittels verdünnter Essigsäure). Eine Gabe von 0,05 ccm einer 15% Alkohollösung, die per os, intravenös oder subcutan verabreicht wurde, war ohne Einfluß auf diese Reflexe, während 0,3 ccm einer 30% Lösung die Reflexerregbarkeit bereits verminderte und noch höhere Gaben sie ganz aufhob. Die Wirkung des Alkohols wird 10 Minuten nach Verabreichung sichtbar und hält etwa 1—1½ Stunden an. Couty<sup>6)</sup> sah bei Hunden nach Alkoholdarreichung immer nur eine Steigerung der direkten Erregbarkeit der motorischen Großhirnteile auf elektrische Reize. Erst ganz große Gaben ließen die Erregbarkeit sinken. Danilo<sup>7)</sup> konnte, allerdings auf sehr große Gaben von 3—10 g Alkohol per Kilogramm Hund, immer nur eine Verminderung der direkten Erregbarkeit dieser motorischen Teile der Hirnrinde wahrnehmen. Stewart<sup>8)</sup> hielt kleinere Säugetiere in Käfigen, welche durch jede Bewegung der Tiere in Drehung versetzt wurden. Diese Drehungen wurden graphisch registriert. Der Alkohol übte bei dieser Versuchsanordnung keine regelmäßigen Wirkungen aus.

Höhere psychische Funktionen der Tiere unter dem Einfluß des Alkohols

<sup>1)</sup> E. Kraepelin, Über die Beeinflussung einfacher psychischer Vorgänge. Jena 1892.

<sup>2)</sup> A. Bethe, Allg. Anatomie u. Physiologie d. Nervensystems. Leipzig 1903.

<sup>3)</sup> Mehnizzen, zit. nach Scheffer.

<sup>4)</sup> J. C. M. Scheffer, Nederl. weekbl. Nr. 6, S. 217. 1900.

<sup>5)</sup> I. H. Hyde, R. Spray u. I. Howat, Amer. Journ. of physiol. **31**, 309 (1913).

<sup>6)</sup> Couty, Compt. rend. de la soc. de biol. **35**, 65 (1883).

<sup>7)</sup> S. F. Danilo, Compt. rend. de la soc. de biol. **34**, 83 (1882) u. **35**, 177 (1883).

<sup>8)</sup> C. C. Stewart, Amer. Physiol. Gesellsch. 1894. Baltimore.

zu untersuchen, ist bisher nur von Macht<sup>1)</sup> und seinen Mitarbeitern unternommen worden. Es wird dazu ein kreisförmiger Irrgarten benutzt, bei dem der Weg und die Zeit gemessen wird, bis Ratten von ihrem Käfig am Rande des Irrgartens bis zu ihrer in der Mitte gelegenen Futterstelle gelangen. Eine Förderung oder Erregung konnte selbst bei geringen Gaben des Alkohols nicht wahrgenommen werden, 60—65 mg Alkohol pro 100 g Körpergewicht beginnen gerade einen lähmenden Einfluß auszuüben.

Daß große Gaben von Äthylalkohol eine Lähmung, ja sogar eine allgemeine Narkose hervorrufen können, bedarf kaum eines Hinweises. Vor der Entdeckung und Einführung der Inhalationsanästhetica in die Praxis wurden vielfach große Gaben alkoholischer Getränke verabreicht, um die Operation einigermaßen schmerzlos zu gestalten. Bei Kaninchen läßt sich eine gute Allgemein-narkose herbeiführen, indem 6—8 g absoluten Alkohols mit Wasser verdünnt, mittels Schlundsonde in den Magen eingeführt werden (Straus)<sup>2)</sup>. Bei Hunden treten nach den Versuchen von Albertoni und Lussana<sup>3)</sup> auf eine Gabe von 1,5 g Alkohol pro Kilogramm Tier per os oder intravenös verabreicht und bei Vögeln, Tauben und Hühnern auf eine Gabe von 3 g pro Kilogramm Tier Störungen in der Motilität ein, die willkürlichen Bewegungen fallen aus, das Bewußtsein erlischt und die Reflexe schwinden. Die Sensibilität erlischt verhältnismäßig spät und wird erst durch toxische oder gar letale Gaben gelähmt.

Die Einwirkungen des Alkohols auf feinere psychische Funktionen lassen sich, wie gesagt, naturgemäß nur am Menschen untersuchen, und zwar mit Hilfe der von Wundt angegebenen Methoden.

Die ersten Versuche, diese Wirkungen des Alkohols auf das menschliche Hirn experimentell zu erforschen, rühren von Warren<sup>4)</sup> her, dessen Ergebnisse jedoch nicht klar und eindeutig genug waren, um entscheidende Schlüsse zu gestatten, besonders wohl deshalb, weil nicht mit genügender Schärfe zwischen kleinen und großen Alkoholgaben unterschieden wurde. Um so größere Bedeutung kommt den Versuchen Kraepelins<sup>5)</sup> zu, die unter Berücksichtigung der Fehlerquellen und unter Anwendung einwandsfreier psychologischer Methoden angestellt wurden. Durch Messung der Reaktionszeit bei einfachen Unterscheidungs- und Wahlreaktionen, durch Assoziationsversuche, bei denen nicht allein die Schnelligkeit, sondern auch der Wert der Assoziationen Berücksichtigung findet, durch Versuche nach fortlaufender Methode (Addieren, Lernen, Lesen), Dynamometer- und Zeitschätzungsversuche wird gezeigt, daß große und kleine Gaben des Alkohols verschiedene Wirkungen hervorrufen. Größere Gaben von 30—45 g Alkohol erschweren sämtliche untersuchten psychischen Leistungen. Die Dauer der Erschwerung steigt mit der Alkoholgabe. Bei Mengen von 60 g ist die Erschwerung der psychischen Funktionen, die sich subjektiv durch ein starkes Ermüdungsgefühl kundgibt, sogar nach 1—2 Stunden noch sehr deutlich, während sie sich bei den kleineren Gaben schon nach 40—50 Minuten verliert. Dieser Erschwerung geht fast immer eine Erleichterung jener Funktionen voraus, die wenige Minuten nach Einnahme des Alkohols beginnt und im allgemeinen höchstens 20—30 Minuten anhält. Je größer die Alkoholgabe ist, um so flüchtiger ist das erste Stadium der Wir-

<sup>1)</sup> D. J. Macht, Wm. Bloom u. Giu Ching Ting, Am. Journ. of Physiol. **56**, 264. 1921.

<sup>2)</sup> Straus, Compt. rend. de la soc. de biol. 1887, S. 54.

<sup>3)</sup> P. Albertoni u. F. Lussana, Lo Sperimentale 1874, S. 468, 563, 722.

<sup>4)</sup> J. W. Warren, Journ. of physiol. **8**, 311 (1887).

<sup>5)</sup> E. Kraepelin, Über die Beeinflussung einfacher psychischer Vorgänge durch einige Arzneimittel. Jena 1892.

kung. Da die Resorption ja nicht auf einmal vor sich geht, so liegt wahrscheinlich nichts anderes vor als die Wirkung erst der kleineren und dann der größeren Gaben. Noch bei Einnahme von 7,5 g Alkohol lassen sich die beiden Stadien wahrnehmen. Unterhalb dieser Menge würde möglicherweise nur die Erleichterung der psychischen Funktionen in Betracht kommen, doch sind nach Kraepelins Ansicht die Fehlerquellen alsdann so groß, daß einwandfreie Ergebnisse nicht mehr erzielt werden können. Die Erscheinungen einer anfänglichen Erleichterung sind aber keineswegs bei allen psychischen Leistungen, sondern nur bei bestimmten festzustellen, und zwar bei allen einfacheren Reaktionsformen, bei den Dynamometerversuchen, beim Lesen, beim Auswendiglernen. Sie fehlt gänzlich bei den Assoziationen, (mit Ausnahme der Reime) beim Rechnen und wahrscheinlich auch bei der Zeitschätzung. Dem Gegensatz der Alkoholwirkung entspricht nun auch der Gegensatz der Funktionen, deren Dauer experimentell bestimmt wird. Beim Rechnen und Assoziieren ist es die Auffassung und intellektuelle Verarbeitung des Eindrucks, welche den wesentlichen Teil der ge-

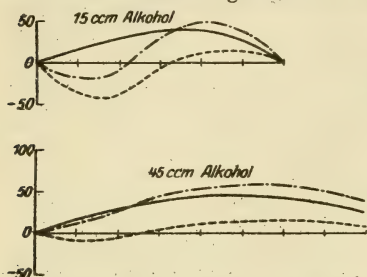


Abb. 5. Wirkung des Alkohols auf psychische Vorgänge aus Kraepelin (s. Text).

messenen Zeit in Anspruch nimmt, während es beim Lesen vielmehr die Innervation der Sprachmuskeln und der Ablauf ihrer Bewegung ist. Daraus ergibt sich der Schluß, daß der Alkohol die sensorischen und intellektuellen Vorgänge von vornherein erschwert, die motorischen, zunächst wenigstens, erleichtert. Die nebenstehende Kurve (nach Kraepelin) gibt diese Wirkung auf einen psychischen Vorgang wieder, der etwa in der Mitte zwischen Wahl- und Wortreaktion steht, und der sich annähernd gleichmäßig aus einem sensorischen oder intellektuellen (ausgezogene Linie) und einem motorischen (gestrichelte Linie) Bestandteil zusammensetzt. Die Strich-Punkt-Linie ist die Resultante beider. Die Erleichterung und Beschleunigung wird durch das Sinken der Kurve unter die Abscise, die Erschwerung durch ein Ansteigen über die Abscisse gekennzeichnet.

Die Versuche Kraepelins erfuhren durch spätere Untersucher im allgemeinen eine Bestätigung, wurden aber doch noch erweitert und etwas verändert. Busch<sup>1)</sup> zeigte, daß unter Einwirkung verhältnismäßig kleiner Alkoholgaben auch eine Steigerung der sensorischen Reizbarkeit des Gesichtssinnes zustande kommt und Specht<sup>2)</sup> fand, daß 10—40 ccm Alkohol auch die Erregbarkeit des Gehörorgans, also eine Art zentraler Hyperästhesie, von verhältnismäßig kurzer Dauer bedingt. Beide aber kamen zu der Ansicht, daß die intellektuellen Funktionen in weit höherem Maße gestört, als die motorischen und sensorischen gesteigert werden. Bergmann<sup>3)</sup> fand, daß nach Einnahme von 25—32 ccm Alkohol mit Wasser auf 50 und 75 ccm verdünnt, die Reaktionszeit für Gehörseindrücke erst verkürzt und dann verlängert wird. Gyllenswärd<sup>4)</sup> untersuchte unter Anwendung der sog. Blixschen Nach-

<sup>1)</sup> A. Busch, Journ. of psycholog. u. neurolog. 17, 63 u. 18, 36 (1910/11).

<sup>2)</sup> W. Specht, Die Beeinflussung der Sinnesfunktion durch geringe Alkoholmengen. I. Teil. Leipzig 1907. Arch. f. d. ges. Psychol. 2, 180 (1907).

<sup>3)</sup> P. Bergmann, Skand. Arch. f. Physiol. 17, 60 (1905).

<sup>4)</sup> C. Gyllenswärd, Skand. Arch. f. Physiol. 35, 327 (1918).



markierungsmethode in Selbstversuchen die Einwirkung kleiner Alkoholgaben (5 ccm Alkohol) auf das Orientierungsvermögen des Armes und der Hand. Das Ergebnis war eine Verschlechterung. Es schwankte in den verschiedenen Versuchsreihen um 20—50% und trat nach 50 Minuten nach Aufnahme des Alkohols ein. Wenn man berücksichtigt, daß Kraepelin das erste Stadium seiner Wirkung schon wenige Minuten nach der Alkoholaufnahme eintreten sah, so kann bei den Versuchen von Gyllenswärd der Verdacht nicht ausgeschlossen werden, daß Ermüdung die Verschlechterung vorgetäuscht hat, obwohl allerdings besonders darauf achtgegeben wurde. Aschaffenburg<sup>1)</sup> stellte an Setzern einer Zeitung Versuche über den Einfluß des Alkohols auf die praktische Tätigkeit des Setzens an. Mäßige Gaben, 36—40 g in Form von Wein verminderte die Leistungsfähigkeit. Nur einmal unter 8 Versuchen blieb diese Schädigung aus. Sie betrug in den anderen Versuchen 10,6—18,9%, durchschnittlich 15,2% der Leistung, die ohne Ermüdung und ohne Übungsverlust hätte erwartet werden können. Eine quantitative Veränderung der Arbeitsleistung wurde durch den Alkohol nicht hervorgerufen. Zu einem ähnlichen Ergebnis kam Töttermann<sup>2)</sup> indem er den Einfluß verhältnismäßig kleiner Alkoholmengen in allerdings ziemlich starker Konzentration (100 ccm einer 25% Lösung) auf das Vermögen, eine mechanische Präzisionsarbeit zu leisten (Einfädeln von Nadeln) untersuchte. Der Versuch begann allerdings erst 11 Stunden (!) nach dem Alkoholkonsum. Es ergibt sich, daß eine tägliche Aufnahme der genannten Alkoholmenge in wenigen Tagen die Leistungsfähigkeit deutlich vermindert, und daß schnellere Ermüdbarkeit einsetzt. Am Schluß der Alkoholperiode von 10 Tagen tritt Zittern der Hände und Ermüdung der Augen auf. Sehr eingehende Versuche hat H. Schulz<sup>3)</sup> angestellt. Er untersuchte die Einwirkung von 0,25—12,5 ccm 90% Alkohols, der auf das zehnfache verdünnt wurde, auf die Fähigkeit hell und dunkel bei den Farben Rot und Grün, sowie bei Schwarzweiß zu unterscheiden. Die zahlreichen Versuche kamen zu dem Ergebnis, daß Mengen bis zu 1 ccm bei Rot, bis 0,75 ccm bei Grün eine Zunahme des Unterscheidungsvermögens für Hell und Dunkel bedingen. Oberhalb dieser Gaben ist eine zum Teil erhebliche Verschlechterung zu bemerken.

Tabelle 17.

Rot. (Normal = 100.)

ccm 90% Alkohol:	0,25	0,50	0,75	1,0	2,5	5,0	7,5	10,0	12,5
	—34	—18	—12	—12	—79	+226	—0	—	—
	—17	—1	+3	+15	+19	+19	+28	+20	+57
	—33	—16	—10	—5	+1	+14	+19	+46	
	—	+7	—30	+12	+1	+20	+59	+251	
	—12	—21	—24	—6	—11	+36	+27	—	
	+0	—14	+9	+34	+59	+86	—	—	—
	—	—	—	—18	—26	+0	+13	+55	—

Grün.

	—	—37	—18	+119	+223	—	—	—
	—	—11	—4	+27	+28	+81	—	—
	—	—	—	—43	—10	—9	+87	—
	—21	—15	—8	+37	+81	—	—	—
	—14	—9	+11	+34	+74	—	—	—
	—	—	—	—23	—15	—21	—6	+33

. (— bedeutet Zunahme, + Abnahme.)

<sup>1)</sup> G. Aschaffenburg, Kraepelins psychol. Arbeiten. **1**, 608 (1896).<sup>2)</sup> U. Töttermann, Skand. Arch. f. Physiol. **40**, 107 (1920).<sup>3)</sup> H. Schulz, Arch. f. d. ges. Physiol. **164**, 274 (1916); **166**, 217 (1917); **168**, 581 (1917).

Auch den Einfluß alkoholischer Getränke in Mengen, wie sie häufig von Mäßigen aufgenommen werden, nämlich 250 ccm helles Bier, 100 ccm Wein, 20 ccm Kognak, 100 ccm Sekt, mit einem ungefähren Alkoholgehalt von 10 ccm bedingen Herabsetzung der Fähigkeit bei den Farben Rot und Grün hell und dunkel zu unterscheiden. Ebenso wurden Versuche, die entscheiden sollten, ob die Wahrnehmung eines kurzfristigen Signals durch geringe Alkoholmengen ( $\frac{1}{4}$  l helles Bier) beeinflusst wird, von H. Schulz angestellt. Er zeigte, daß in 13% der beobachteten Fälle (100 Versuchspersonen) eine deutliche Verschlechterung des Erkennungsvermögens für ein kurzfristiges rotes Signal herbeigeführt werden kann. In 56% war ein Einfluß nicht zu bemerken. Verfasser weist auf die Wichtigkeit dieses Versuchsergebnisses für den Alkoholgenuß von Eisenbahnbeamten hin. Dodge und Benedict<sup>1)</sup> haben ausgedehnte Versuche über die Einwirkung von 30—45 ccm absolutem Alkohol auf einfache Gedankenassoziationen, Gedächtnis und Sprache angestellt, und zwar an normalen, an mäßigen Alkoholgenuß gewöhnten jungen Leuten. Diese psychischen Tätigkeiten waren nur wenig verlangsamt. Dagegen zeigte sich die Reflexerregbarkeit deutlich geschädigt. Die Latenzzeit des Patellarreflexes war um 10%, des Konjunktivalreflexes um 7%, die Pupillenreaktion um 5% verlangsamt. Außerdem wurde, dies sei gleich hier erwähnt, die Quadrizepszuckung und die Lidbewegung ganz erheblich vermindert.

Hierher gehören auch Versuche, die sich lediglich mit psychomotorischen Vorgängen beschäftigen: Der Kraftsinn, d. h. das Unterscheidungsvermögen für die Größe gehobener Gewichte (überwundener Widerstand, Jacobj<sup>2)</sup>) wird unter dem Einfluß des Alkohols, wie Schmiedeberg<sup>3)</sup> angibt, außerordentlich verfeinert. Da diese Tätigkeit aber von der Latenzzeit abhängt, die zwischen der gewollten Hebung und dem wirklichen Eintritt der Bewegung verstreicht, und diese Zeit durch Alkohol verlängert wird, so ist die Steigerung der psychischen Leistung nur eine scheinbare und beruht in Wirklichkeit auf einer Lähmung. Diese zweifellos sehr gewundene Erklärung ist von Bergmann (l. c.) einer berechtigten Kritik unterworfen worden, und es ist eher anzunehmen, daß es sich, wie auch bei anderen psychischen Vorgängen im Bereich der Motilität, um einen echten Erregungszustand handelt. Auch auf einem anderen Wege suchte man die Einwirkung des Alkohols auf die motorischen Leistungen festzustellen und bediente sich hierzu vor allem der ergographischen Methode nach Mosso, durch die bekanntlich die geleistete Arbeit und die Ermüdung bei Muskelarbeit gemessen wird. Die Ermüdung ist zum Teil zentral bedingt, zum Teil hat sie ihren Sitz in dem peripheren Muskelapparat (Joteyko<sup>4)</sup> und Durig<sup>5)</sup>). Nach der gewöhnlichen Annahme soll bei derartigen Versuchen die Hubhöhe von dem Zustand des Muskelapparates, die Zahl der Hebungen von dem motorischen Zentralapparat im Gehirn abhängig sein. Da die einzelnen Untersucher mit recht verschiedenen Versuchsanordnungen die ergographischen Untersuchungen ausgeführt haben, so sind auch recht verschiedene Ergebnisse erzielt worden. Lombard<sup>6)</sup> fand wohl als erster, daß Alkohol (1—2 Glas Claret oder 15 ccm Whisky) bei willkürlicher Muskelkontraktion die Leistung unter Umständen bis auf das Dreifache vergrößert.

<sup>1)</sup> R. Dodge u. F. G. Benedict, Proc. National Acad. Sc. **1**, 12, 605 (1915).

<sup>2)</sup> C. Jacobj, Arch. f. experim. Pathol. u. Pharmacol. **32**, 49 (1893).

<sup>3)</sup> O. Schmiedeberg, Grundriß der Pharmakologie. 7. Aufl. Leipzig 1913.

<sup>4)</sup> J. Joteyko, Trav. du laborat. de physiol., Inst. Solvay **6**, 431 (1904); Bull. de l'assoc. de chim. de Sucr. et Dist. **23**, 225 (1905).

<sup>5)</sup> A. Durig, Arch. f. d. ges. Physiol. **113**, 213, 341 (1906).

<sup>6)</sup> P. W. Lombard, Journ. of physiol. **13**, 1 (1892); **14**, 97 (1893).

Die Wirkung trat verhältnismäßig schnell, z. B. nach 8 Minuten ein. Nach 34 Minuten sank die Leistung ab. In einem anderen Versuch wurde 19 Minuten nach Einnahme von 32 ccm Whisky durch 50 willkürliche Zuckungen 34,4 kgm geleistet, gegen 27 kgm ohne Alkohol. Wurde die Willkür der Bewegungen ausgeschaltet und die Muskelkontraktion durch elektrische Reizung hervorgerufen, so wurden in ebenfalls 50 Kontraktionen unter Alkoholeinfluß 18,4 gegen 22,8 kgm ohne Alkohol geleistet. Verfasser zieht daraus den weitgehenden Schluß, daß die Leistungszunahme auf eine zentrale Wirkung des Alkohols zurückzuführen sei, der den muskulären Apparat von Anfang an ungünstig beeinflußt. Rossi<sup>1)</sup> fand durch 80 ccm Rum nur anfangs die Leistung vermehrt, während sie nachher sehr schnell absank. Bei kleineren Alkoholmengen schienen die Muskeln sehr viel schwerer zu ermüden, ohne daß ungünstige Wirkungen eintraten. Frey<sup>2)</sup> glaubt aus seinen Versuchen schließen zu müssen, daß der Alkohol (0,3—0,6 l Bier, in einem Fall 10 g Kirschwasser) beim nichtermüdeten Muskel eine Verminderung der Maximizeinzelleistungen hervorruft, beim ermüdeten aber die Arbeitsleistung bedeutend steigert. Die Wirkung tritt schon 1—2 Minuten nach Aufnahme des Alkohols ein. In allen Fällen hat der Alkohol eine Herabsetzung des Ermüdungsgefühls zur Folge. Ungünstige Nachwirkungen treten bei mäßigen Dosen nicht zutage. Die Steigerung der Leistungsfähigkeit wird von v. Frey darauf zurückgeführt, daß der Alkohol dem Muskel neue Spannkraft zuführt. Gegen diese Versuche und ihre Deutung wurden von Schenk<sup>3)</sup> und Fick<sup>4)</sup> gewisse Einwände erhoben, indem berechnet wurde, daß die zugeführte Alkoholmenge als Energiequelle kaum in Betracht kommt und die Suggestion nicht ausgeschlossen war. Aber auch die Versuche von Schenk, der fand, daß nach 125 ccm Weißwein die Arbeitsleistung abnahm, sind nicht beweisend für diese Ansicht, da auch bei 2 Versuchsreihen ohne Alkohol die Arbeitsleistung abnahm: von 0,217 kgm auf 0,134. Als darauf Alkohol aufgenommen wurde, betrugen die weiteren Arbeitsleistungen 0,108, 0,102, 0,089, 0,056. Ja, man könnte auch das Gegenteil der Schenckschen Ansicht herauslesen; denn der Abfall in der 2. Versuchsreihe ohne Alkohol ist viel größer als in der 3., die schon unter Alkoholwirkung stand: Destrée<sup>5)</sup> fand einen günstigen Einfluß des Alkohols (10 g Kognak bis 20 g absolutem Alkohol) auf die Arbeitsleistung des Muskels, gleichgiltig ob er ermüdet war oder nicht. Diesem schnell eintretenden, kurzdauernden ersten Stadium folgte dann stets eine Zeit der Verminderung der geleisteten Arbeit, die lange anhielt. Glück<sup>6)</sup> stellte nach Aufnahme von 40 g Alkohol eine Steigerung der Leistung um 33% fest, die nach 10 Minuten verschwand. Die Gesamtleistung erhöhte sich um 13% und zwar ausschließlich durch Vermehrung der Hubzahlen. In einer anderen Versuchsreihe hatte die Hubhöhe abgenommen, die Zahl dagegen zugenommen. Foerster<sup>7)</sup> schließt mit Recht aus den Versuchen Glücks, daß die Steigerung der Arbeitsleistung der Ausdruck einer motorischen Erregung wohl zentralen Ursprungs sei. Oseretzkowsky und Kraepelin<sup>8)</sup> stellten

<sup>1)</sup> C. Rossi, Arch. ital. de Biol. **23**, 51 (1895).

<sup>2)</sup> H. v. Frey, Mitt. a. Kliniken u. med. Inst. d. Schweiz. IV. Reihe. H. 1. 1896; Alkohol und Muskelermüdung. Leipzig u. Wien. 1903.

<sup>3)</sup> F. Schenk, Der Alkoholismus. **1**, 87. 1900.

<sup>4)</sup> A. Fick, Korrespondenzbl. f. Schweiz. Ärzte **26**, 445 (1896); Internat. Monatsschr. z. Bekämpfung. d. Trinks. **8**, 161. (1898).

<sup>5)</sup> E. Destrée, Le mouvem. hyg. **13**, Nr. 11 u. 12. 1897; Journ. med. de Bruxelles. 1907, S. 537, 573.

<sup>6)</sup> Glück, referiert von Kraepelin, E., Münch. med. Wochenschr. 1899, S. 1365.

<sup>7)</sup> R. Foerster, Arch. f. d. ges. Physiol. **144**, 51 (1912).

<sup>8)</sup> A. Oseretzkowsky u. E. Kraepelin, Kraepelins psychol. Arb. **3**, 587 (1901).



fest., daß Alkoholgaben zwischen 15 und 50 g eine erhebliche, aber bald wieder schwindende Vermehrung der Muskelleistung zur Folge hatte. Die Hubhöhen zeigten nur ganz im Beginn der Wirkung eine geringe Erhöhung, aber die Zahl der Hebungen war bedeutend vermehrt. Féré<sup>1)</sup> konnte ebenfalls nach dem Genuß von 20 ccm eines Gemisches gleicher Teile absoluten Alkohols und destillierten Wassers eine günstige Anfangswirkung wahrnehmen, der bald eine Schwächung der Arbeitsleistung folgte. Die eigentümliche Erklärung, daß der Alkohol auch wirkt, wenn er nur in den Mund genommen wird und nicht in den Magen gelangt, scheint dafür zu sprechen, daß eine Suggestion vorliegt. De - Sarlo und Bernardini<sup>2)</sup> sahen nach 70 g Rum eine ganz leichte Erhöhung der Muskelleistung und Tavernari<sup>3)</sup> nach 10 g Alkohol eine bedeutende Steigerung der Arbeitsleistung nach vorausgegangenen Märschen. Ähnliche Ergebnisse erzielte Partridge<sup>4)</sup> nach Aufnahme von 20—30 g Alkohol. Schumburg<sup>5)</sup> zog aus seinen Versuchen, in denen nach 10 g Alkohol die Arbeitsleistung vermehrt wurde, den Schluß, daß der Alkohol nur wirksam sei, wenn genügend Nahrungsstoffe vorhanden sind. In völlig erschlafte Zustand habe er keine oder eine ungünstige Wirkung. Scheffer<sup>6)</sup> kommt zu der Ansicht, daß nach dem Genuß von 10 ccm absoluten Alkohols und 90 ccm Wasser eine Vermehrung und dann eine Abnahme der Arbeitsleistung zustandekommt. Er bezieht diese Steigerung auf eine Erhöhung und nachfolgende Erniedrigung der Erregbarkeit des Nervensystems, da er beim curarisierten Frosch die günstige Wirkung des Alkohols nicht beobachten konnte, die er beim nicht curarisierten Tier ebenso wie beim Menschen fand. Bei den Schnyderschen<sup>7)</sup> Versuchen, nach denen 150 ccm Rotwein mit etwa 10% Alkohol auf nüchternen Magen eine Steigerung der Leistung, während der Mittagsmahlzeit genommen eine Abnahme hervorrufen sollen, ist der Verdacht wohl begründet, daß auch hier Suggestion mitspielt. Bei den Versuchen von Hellsten<sup>8)</sup> wurden 25 bis 80 g Alkohol genossen und danach anfangs die Leistungsfähigkeit erhöht, 20—30 Minuten später, bis 2 Stunden anhaltend, vermindert gefunden. Joteyko<sup>9)</sup> hatte ähnliche Ergebnisse, die sie unter Zugrundelegen eines mathematischen Theorems zu erklären versuchte. Gradinescu<sup>10)</sup> glaubt die Erhöhung der Arbeitsleistung durch die Annahme erklären zu können, daß der Alkohol dem Muskel neue Energiemengen zuführt.

Aus allen diesen ergographischen Versuchen ist der Schluß zu ziehen erlaubt, daß der Alkohol in der Tat in mäßigen Mengen vom Menschen aufgenommen die Leistungsfähigkeit des Muskelapparates steigert. Sämtliche Untersucher, die eine bestimmte Anzahl von Contractionen ausführen ließen, wie z. B. Scheffer (l. c.), sahen eine Zunahme der Hubhöhe, während andere nur eine Vermehrung der Hebungszahl (Oseretzkowsky und Kraepelin l. c.)

1) Ch. Féré, *Compt. rend. de la soc. de biol.* **52**, 825 (1900); *Journ. de l'anat. et physiol.* **37**, 625 (1901).

2) De-Sarlo u. Bernardini, *Riv. sperim. di Fren.* **18**, 9 (1892), zit. nach R. Foerster.

3) L. Tavernari, *Riv. sperim. di Fren.* 1898. Referiert in *Malys Jahresber. d. Tierchemie* **28**, 407 (1899).

4) Partridge, *Amer. journ. of psychol.* **11** (1900), zit. nach R. Foerster.

5) W. Schumburg, *Arch. f. (An. u.) Physiol.* 1899. Suppl. S. 289.

6) J. C. Th. Scheffer, *Ned. Tijdschr. v. Geneesk.* 1898, **2**, 1005; 1899, **2**, 2077; *Arch. f. experim. Pathol. u. Pharmakol.* **44**, 24 (1900).

7) L. Schnyder, *Arch. f. d. ges. Physiol.* **93**, 451 (1903).

8) A. F. Hellsten, *Skand. Archiv f. Physiol.* **16**, 139 (1904); **19**, 201 (1907).

9) J. Joteyko, *Bull. de l'assoc. de chim. de Sucr. et Dist.* **23**, 225 (1905).

10) V. Gradinescu, *Spitalul Nr. 23.* 1909, zit. nach *Münch. med. Wochenschr.* 1910, S. 813.

beobachteten. Daraus kann man wohl folgern, daß der Alkohol in mäßigen Gaben den muskulären Apparat jedenfalls nicht schädigt. Diejenigen Untersucher, die annehmen, daß der Alkohol von vornherein den Muskelapparat schädigt, berücksichtigen nicht, daß nach Aufnahme der in Frage kommenden Mengen sich im Blut kaum solche Alkoholmengen vorfinden, die eine Wirkung auf den Muskel auszuüben imstande wären. Bei Personen, die an Alkoholvergiftung zugrunde gegangen waren, hatte Pauly und Bonne<sup>1)</sup> einen Alkoholgehalt von 0,33% im Blut festgestellt. Selbst nach intravenöser Injektion von 0,3 g Alkohol pro Kilogramm Körpergewicht in 10% Lösung findet man sogar unmittelbar darauf nur 0,07—0,14% Alkohol im Blut. Nach 60—90 Minuten ist er vollkommen aus dem Blut verschwunden (Gabbe)<sup>2)</sup>. Bei einer solchen Konzentration, die ja bei Aufnahme per os wohl niemals größer sein kann, selbst wenn die absoluten Dosen etwas höher sind, ist nicht anzunehmen, daß der Muskel selbst beeinflußt wird, weder im Sinne einer Leistungssteigerung noch Abnahme. Ja es erscheint auch zweifelhaft, ob durch solche Konzentrationen des Alkohols der periphere Nerv beeinflußt werden kann, höchstens bei sehr langer Einwirkung im Sinne einer Zunahme der Erregbarkeit (siehe folgenden Abschnitt). Nach den Versuchen am Kaltblüternerven sind wesentlich höhere Konzentrationen erst imstande eine Steigerung der Erregbarkeit, geschweige denn eine Schädigung hervorzurufen. Schon aus diesen Überlegungen, die die quantitativen Verhältnisse berücksichtigen, ist es erlaubt die Schlußfolgerung auszusprechen, daß, wenn der Alkohol eine Wirkung in ergographischen Versuchen ausübt, was nicht zu bezweifeln ist, diese Wirkung lediglich zentral bedingt ist. Dies steht auch in voller Übereinstimmung mit den Ergebnissen der schon erwähnten Kraepelinischen Versuche (l. c.). Daß neben dieser zentralen Wirkung auf die Motilität auch andere Einflüsse vorhanden sein können, muß betont werden. Ein Faktor ist die von verschiedenen Autoren beobachtete Abnahme des Ermüdungsgefühls, was die betreffenden Versuchspersonen unter Umständen befähigt, Arbeit bis zur Erschöpfung und Schädigung der Muskulatur zu leisten. Dann wird auch weiter hervorgehoben, daß der Alkohol, dessen chemische Spannkraft vom Organismus in Arbeit umgesetzt werden können, ohne Bildung von Ermüdungsstoffen verbrennen. Es ist dies möglich, aber keineswegs erwiesen, da wir über die Ermüdungsstoffe noch weniger wissen als über die Spaltprodukte des Alkohols. Daß der Alkohol vom Muskel für seine Tätigkeit unmittelbar gebraucht werden kann (siehe Stoffwechsel), kann die Arbeitsleistung selbstverständlich insofern steigern, als dem Muskel neben seinem Vorrat an energielieferndem Brennmaterial noch neue Mengen an solchen zugeführt werden.

**Zusammenfassung.** Aus allen diesen Versuchen am Menschen und Tier ergibt sich also, daß der Alkohol in kleinen Konzentrationen erregende Wirkungen auf das Zentralnervensystem ausüben kann. Sie sind am Menschen zum mindesten für gröbere psychische Vorgänge, Unterscheidungsvermögen für hell und dunkel, Gehörseindrücke und willkürlich beeinflusste Motilität nachgewiesen. Wenn feinere intellektuelle Leistungen des menschlichen Gehirns in den Versuchen keine Erleichterung erfahren haben, so liegt das wohl lediglich an der Schwierigkeit und Unvollkommenheit der Methode und an der Größe der Fehlerquellen, Widerstände, die sich aber zweifellos durch weitere

<sup>1)</sup> Pauly u. Bonne, Lyon méd. **85**, 431 (1897), zit. nach Winterstein, die Narkose. Berlin 1919.

<sup>2)</sup> E. Gabbe, Dtsch. Archiv f. klin. Med. **122**, 81 (1917).

Forschung beseitigen lassen werden. Die Gabengröße des Alkohols wird allerdings hier mit größter Wahrscheinlichkeit weit unter der liegen, die für den Alkohol als Genußmittel in Betracht kommt. Durch die geschilderten Versuchsergebnisse werden die Erscheinungen restlos erklärt, die man im täglichen Leben nach Alkoholgenuß zu sehen gewöhnt ist, und bei denen der motorische Bewegungsdrang und die Lähmung der feineren psychischen Vorgänge, Fortfall von anezogenen Hemmungen (überwertige Ideen im Sinne Wernickes) das Bild beherrschen. Gerade diese Erscheinungen haben aber dem Alkohol offensichtlich seine Stellung als Genußmittel verschafft. So läßt er Sorgen vergessen, so verleiht er dem Befangenen Unbefangenheit, so kann er aus einem Zögernden einen Entschlußkräftigen, aus einem Feigen einen Mutigen machen. Es sei aber scharf betont, daß mit Feststellung dieser Tatsache keineswegs ein Werturteil abgegeben werden soll, ob der Alkohol als Genußmittel zu empfehlen sei. Daß große Gaben lähmen, braucht nicht mehr hervorgehoben werden.

**Wirkung auf die peripheren Nerven und die Muskulatur.** Bei der Einwirkung des Alkohols wie jeder anderen Substanz auf die willkürliche Muskulatur kommen die verschiedensten Angriffspunkte als möglich in Frage: der verwickelte Willensakt und die motorischen Rindenzentren, die Pyramidenbahnen, die Ganglienzellen der Vorderhörner des Rückenmarks, die peripheren motorischen Nerven, ihre Endigungen und Verbindungen im Muskel und schließlich dieser selbst, der nach den neuen Untersuchungen doch ein sehr kompliziertes Gebilde darstellt. Wenn nun an irgendeiner Stelle eine Erregung oder Steigerung der Erregbarkeit zustandekommt, vorausgesetzt, daß die anderen Teile nicht angegriffen werden, so muß nach außen hin eine gesteigerte Leistung zutage treten. Und das Umgekehrte wird sichtbar werden, wenn an irgendeiner Stelle Lähmung oder Erregbarkeitsverminderung einsetzen. Es ist aber sehr wohl möglich, daß an einer Stelle der motorischen Bahnen eine Steigerung, an einer anderen eine Abnahme der Erregbarkeit eintritt. Dies wird von der Gabengröße abhängen. Und es ist ohne weiteres vorstellbar, daß eine bestimmte Gabe des Alkohols die empfindlicheren zentralen Teile der motorischen Bahnen schädigt und die peripher gelegenen, weniger empfindlichen Teile, z. B. den peripheren Nerven in einen Zustand gesteigerter Erregbarkeit versetzt. Hier wäre durch experimentelle Untersuchungen eine Lücke auszufüllen, die manche Widersprüche aufzuklären geeignet wären. Was unter Alkoholeinfluß zutage tritt, die Muskelbewegung, ist nur die Resultante aus einer Reihe von Vorgängen, die keineswegs in demselben Sinne beeinflußt werden. Die Einwirkung auf das Hirn ist bereits in den früheren Auseinandersetzungen ausführlich erörtert worden. Über die Einwirkung auf das Rückenmark liegen nur spärliche Untersuchungen vor, die sich zumeist mit der Reflexerregbarkeit beschäftigt haben und bald für eine Erregung, bald für eine Schädigung durch Alkohol sich verwerten lassen. Im Gegensatz dazu ist die Untersuchung des peripheren Nerven und Muskels seit langem ein Lieblingsgebiet der experimentellen Forschung. Für den peripheren Nerven des Frosches liegen eine Reihe von Untersuchungen vor, die einwandfrei zeigen, daß Alkoholdämpfe und schwache Lösungen (1—2%) die Erregbarkeit des isolierten Froschnerven bis zu 24 Stunden zu erhöhen vermögen [Biedermann<sup>1)</sup>, Mommsen<sup>2)</sup>, Efron<sup>3)</sup>, Gad<sup>4)</sup>,

<sup>1)</sup> W. Biedermann, Sitzungsber. d. Wien: Akad. d. Wiss., math.-naturwiss. Kl. **83**, 3. Abt. 289. 1881.

<sup>2)</sup> J. Mommsen, Virchows Archiv f. path. Anat. **83**, 243 (1881).

<sup>3)</sup> J. Efron, Arch. f. d. ges. Physiol. **36**, 467 (1885).

<sup>4)</sup> J. Gad, Arch. f. (Anat. u.) Physiol. 1888, S. 395.



Piotrowski<sup>1)</sup>, Breyer<sup>2)</sup>, Waller<sup>3)</sup> u. a.]. Lösungen von 1:1000 bis 1:500 lassen nach Verzá<sup>4)</sup> im Verlauf von 10—20 Stunden die Anspruchsfähigkeit unter Umständen sehr erheblich zunehmen. Da Erregbarkeit und Leitfähigkeit wohl auf demselben Vorgang beruhen (vgl. Winterstein<sup>5)</sup>), so dürfte auch die Leitfähigkeit verbessert werden. Gioffredi<sup>6)</sup> konnte auch tatsächlich bei alkoholvergifteten Fröschen anfangs eine Zunahme der Fortpflanzungsgeschwindigkeit der Erregung feststellen, die bei weiterem Verlauf allerdings eine Abnahme erfuhr. Die Folge davon muß die sein, daß bei gleicher Reizgröße nunmehr am Erfolgsorgan, also am Muskel, eine größere Kontraktion festzustellen ist. Zu beachten ist hierbei, daß verhältnismäßig große Konzentrationen von 1—2 und mehr Prozent in Ringer- oder Kochsalzlösung die Erregbarkeitssteigerung des Nerven hervorbringen, während nach Winterstein 2,5% Alkohol das Rückenmark des Frosches bereits lähmen. Hier trifft also tatsächlich zu, daß die gleichen Gaben das Zentralorgan bereits schädigen, den peripheren Nerven aber in einen Zustand erhöhter Erregbarkeit versetzen.

Daß hohe Konzentrationen eine reversible Lähmung, eine Narkose, hervorufen, ist eine Selbstverständlichkeit [Räther<sup>7)</sup> fand sie mit 9,2% am Froschischiadicus], ebenso daß ganz hohe Gaben die Lähmung irreversibel gestalten, was bekanntlich auch therapeutisch bei der Behandlung der Trigeminusneuralgie ausgenutzt wird (Härtel<sup>8)</sup>). Pitres und Vaillard<sup>9)</sup> beobachteten nach Injektion von  $\frac{1}{2}$  ccm reinen Äthylalkohols in die Gegend des Ischiadicus eine vollkommene Lähmung und anatomisch nekrotische Veränderungen in den Nervenfasern.

Die Schnelligkeit des Eintritts der reversiblen Lähmung, der Narkose, hängt von der Konzentration und von der Dauer der Einwirkung ab, ohne daß bisher für den Alkohol bestimmte Verhältnisse zwischen diesen beiden Faktoren hätten aufgestellt werden können. Während doppelt normale Alkohollösungen in 3—4 Minuten den N. ischiadicus lähmen, tritt die Narkose durch  $n/2$  Alkohol erst im Laufe von mehr als 60 Minuten ein.

Ob die Steigerung der Erregbarkeit des peripheren Nerven und jedes anderen Organes nur eine scheinbare sei oder ob es sich um einen echten Erregungszustand handle, ist ein allgemein pharmakologisches Problem, das gerade auch mit Hilfe des Alkohols zu lösen versucht worden ist. Fröhlich<sup>10)</sup> glaubt auf Grund seiner Versuche annehmen zu müssen, daß nur eine scheinbare Erregung vorhanden ist. Winterstein (l. c.) aber zeigt demgegenüber, daß die Erklärungsversuche Fröhlichs nur für eine gewisse Zahl von Fällen überhaupt zutrifft und kommt zu der Schlußfolgerung, daß tatsächlich echte Erregungszustände im Beginn der Narkose vorhanden sind. Auch physiologisch interessante und wichtige Tatsachen sind mit Hilfe des Alkohols sowohl am

<sup>1)</sup> G. Piotrowski, Arch. f. (Anat. u.) Physiol. 1893, S. 205.

<sup>2)</sup> H. Breyer, Arch. f. d. ges. Physiol. **99**, 481 (1903).

<sup>3)</sup> A. D. Waller, Brain **76**, 569 (1897); Journ. of Physiol. **37**, 71 (1908); Proc. Roy. soc. London **81**, 545 (1909).

<sup>4)</sup> F. Verzá, Arch. f. d. ges. Physiol. **128**, 398 (1909).

<sup>5)</sup> H. Winterstein, Die Narkose. Berlin 1919.

<sup>6)</sup> C. Gioffredi, Arch. ital. de Biol. **29**, 227 (1898).

<sup>7)</sup> M. Räther, Inaug.-Diss. Tübingen 1905.

<sup>8)</sup> F. Härtel, Behandlg. d. Trigeminusneuralgie m. intrakraniellen Alkoholeinspritzungen. Habilitationsschrift. Halle 1913.

<sup>9)</sup> A. Pitres u. A. Vaillard, Compt. rend. de la soc. de biol. 1888, S. 550; zit. nach Zentralbl. f. Physiol. **2**, 543 (1888).

<sup>10)</sup> Fr. W. Fröhlich, Verworn's Zeitschr. f. allg. Physiol. **5**, 288 (1905) u. Ergebnisse der Physiol. **16**, 40 (1918).

Nerven wie am Muskel festgestellt worden [Summation der Reize, Dekrement der Erregung und Erregungsleitung vgl. Lucas<sup>1)</sup> u. a.]. Da dies aber für die Wirkung des Alkohols als solche keine besondere Bedeutung hat, so brauchen diese Versuche hier nicht erwähnt zu werden.

Über den Einfluß des Alkohols auf die motorischen Endapparate im Muskel ist nichts Näheres bekannt, obwohl es methodisch nicht unmöglich ist, diese Lücke auszufüllen. Daß die sensiblen Endapparate und von den sensorischen die des Geschmacks- und Geruchsorganes durch den Alkohol unmittelbar erregt werden können und bei längerer Einwirkung höherer Konzentrationen eine Lähmung erfahren, ist eine bekannte Tatsache. Im Tierversuch sind die Erregungen und die Lähmung leicht zu demonstrieren, indem man das Hinterbein eines Reflexfrosches in eine beispielsweise 20% Alkohollösung taucht, was durch Anziehen des Beines beantwortet wird, oder indem man in den Augenbindehautsack eines Kaninchens eine solche Alkohollösung einträufelt. Wird der Alkohol in starker Konzentration intracutan injiziert (Quaddelversuch), so entsteht ein brennendes, schmerzhaftes Gefühl als Ausdruck der Erregung sensibler Endapparate, der aber bald Lähmung folgen kann. Auch auf der unverletzten Schleimhaut, z. B. der Zunge, ruft der Alkohol diese Empfindung hervor (Räther)<sup>2)</sup>. Hallenberg<sup>3)</sup> bestimmte die Grenzwerte, das heißt die geringsten Konzentrationen verschiedener Alkohole, die auf die Endapparate des Geruchs, Geschmacks und der Sensibilität in der Mundhöhle einen Reiz ausüben und fand folgende Zahlen:

Tabelle 18.

	Geringste erregende Konzentration f. d. Geruch	Ge- schmack	Sensibilität der Mundhöhle
Methylalkohol . . . . .	0,025	1,62	2,87
Äthylalkohol . . . . .	0,0016	0,45	0,86
Primärer Propylalkohol . . . . .	0,0004	0,16	—
Primärer Butylalkohol . . . . .	0,00004	0,07	—

Die Wirkung des Alkohols auf den Muskel selbst besteht zweifellos, wie aus den zahlreichen Untersuchungen am isolierten Froschmuskel hervorgeht, in einer anfänglichen Steigerung und bei großen Gaben einer Verminderung der Leistung, beides Veränderungen reversibler Art. Schon von Humboldt<sup>4)</sup> ist die anfängliche Steigerung der Erregbarkeit am isolierten Froschmuskel festgestellt worden. In der Folge fanden Blumenthal<sup>5)</sup> und Verzá<sup>6)</sup> unter Grützner das Gleiche. Sie sahen auch eine Vergrößerung der Hubhöhen, und Verzá konnte durch Ermüdungskurven auch eine Steigerung der Gesamtarbeit des Muskels feststellen. Diese Wirkung erstreckt sich auf den Muskel selbst, da die vorhergehende Curarisierung das Ergebnis nicht änderte. Scheffer<sup>7)</sup> sah zwar am nicht curarisierten Muskel ebenfalls eine Steigerung der Leistung, nach Ausschaltung der motorischen Nervenendigungen aber fehlte diese. Mit anderer Versuchsanordnung als Scheffer kamen auch Lee und Salant<sup>8)</sup> zu der Ansicht, daß der Alkohol die Muskelleistung steigern könne.

<sup>1)</sup> K. Lucas, Journ. of physiol. **46**, 470 (1913).

<sup>2)</sup> M. Räther, Inaug.-Diss. Tübingen 1905.

<sup>3)</sup> B. A. Hallenberg, Skand. Arch. f. Physiol. **31**, 75 (1914).

<sup>4)</sup> A. v. Humboldt, Versuche über die gereizte Muskel- und Nervenfasern. **2** (1797). Kapitel Alkohol.

<sup>5)</sup> A. Blumenthal, Arch. f. d. ges. Physiol. **62**, 513 (1896).

<sup>6)</sup> Fr. Verzá, Arch. f. d. ges. Physiol. **128**, 398 (1909).

<sup>7)</sup> J. C. Th. Scheffer, Arch. f. experim. Pathol. u. Pharmakol. **44**, 24 (1900).

<sup>8)</sup> F. S. Lee u. W. Salant, Amer. Journ. of Physiol. **8**, 61 (1902).

Ein Bein eines Frosches wurde abgebunden und dem curarisierten Tier in den Rückenlymphsack oder in den Magen Alkohol injiziert. Nach einer bestimmten Zeit wurden zwei gleiche Muskeln rechts und links isoliert und direkt bis zur Ermüdung gereizt. 0,03 ccm 10% Alkohols pro Gramm Frosch hatten keinen Einfluß, mittlere Gaben von 0,08 ccm verursachten eine erhöhte Tätigkeit, so daß der unter Einfluß des Alkohols stehende Muskel eine bis zu 40% größere Arbeit leistete als der andere, der zur Kontrolle diente. 0,2 ccm 33% Alkohols besitzt eine ausgesprochen ungünstige Wirkung, die sich durch eine Beschleunigung der Ermüdung kundgibt. Lee und Levine<sup>1)</sup> wiederholten diese Versuche und stellten wiederum fest, daß die Gastrocnemii von *R. virescens*, die

unter Alkoholeinwirkung gestanden hatten, eine größere Arbeit bis zur völligen Ermüdung zu leisten imstande waren, als die Kontrollmuskeln. Lee<sup>2)</sup> zeigte ferner, daß auch die Hubhöhe des ausgeschnittenen Muskels durch kleine Mengen von Alkohol erhöht und die Zuckungsdauer verlängert sei, ohne daß jedoch ermüdungsartige Dehnung des absteigenden Kurventeils beobachtet werden konnte. Daß die größeren Gaben bei Einzelreizung des Muskels diesen lähmen, wurde gleichzeitig festgestellt. Gegen die Versuchsanordnung von Lee und seinen Mitarbeitern ließe sich vielleicht einwenden, daß die gleichen Muskeln rechts und links keineswegs immer gleiche Zuckungskurven ergeben, worauf verschiedene Untersucher, zuletzt Crider und Robinson<sup>3)</sup> aufmerksam gemacht haben. Die große Anzahl der Leeschen Versuche (Versuchsreihen von 150 Fröschen) schalten diesen Fehler aber wohl aus. Trotz dessen hat Scarborough<sup>4)</sup> neue Versuche angestellt, um auch diesen Fehler zu vermeiden. Verfasser durchspülte ähnlich wie beim Lävén-Trendelenburgschen Gefäßpräparat beide hinteren Gliedmaßen des Frosches mit einer Ringerlösung, die dann auf 3% Alkohollösung umgeschaltet wurde. Bei direkter Reizung des Muskels in Abständen von 5 Minuten

mittels des faradischen Stromes, dessen Größe so gewählt war, daß bei der Schließung vorher überhaupt keine Zuckung auftrat, wurde die Beobachtung gemacht, daß der Schließungsstrom nunmehr eine Kontraktion auslöste (s. Abb. 6).

Auch in Ermüdungskurven bei indirekter Reizung vom N. ischiadicus aus zeigte sich, daß die Umschaltung der giftfreien Ringerlösung auf 10% Alkohollösung sofortiges Ansteigen der Kurve bewirkt (Abb. 7).

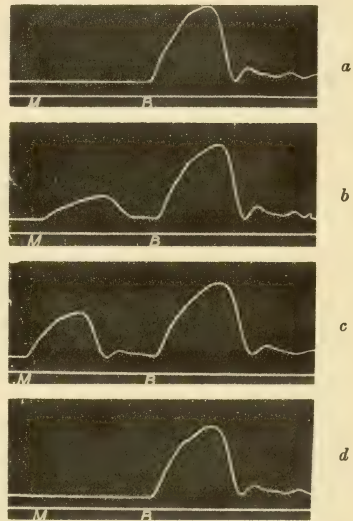


Abb. 6.

a) ohne Alkohol; b) nach  $\frac{1}{4}$  stündiger, c) nach  $\frac{1}{2}$  stünd., d) nach 1 stündiger Alkoholdurchströmung.  
M) Schließungs-, B) Öffnungszuckung.

<sup>1)</sup> F. S. Lee u. M. Levine, Amer. Journ. of Physiol. **30**, 389 (1912).

<sup>2)</sup> F. S. Lee u. C. C. Harrold, 5. Intern. Physiologenkongreß, Turin 1901.

<sup>3)</sup> Crider u. Robinson, zit. nach Scarborough.

<sup>4)</sup> E. M. Scarborough, The Journ. of Pharm. a. experim. Therap. **17**, 129 (1921).



Fürth und Schwarz<sup>1)</sup> untersuchten die Wirkung des Alkohols am Warmblütermuskel. Der Gastrocnemius curarisierter und urethanbetäubter Katzen wird durch maximale Induktionsströme bei wechselnder Belastung gereizt, und das Maximum der Arbeit bestimmt. Nach intravenöser Darreichung des Alkohols konnten die Untersucher keine Steigerung der Leistungsfähigkeit nachweisen. Dieses negative Ergebnis dürfte aber wohl lediglich auf die Versuchsanordnung zurückzuführen sein, da auch Zucker die Leistung des Muskels nicht erhöhte. Die tiefe Urethannarkose wird sich wohl in ihren Wirkungen zu denen des Alkohols noch addiert haben. Derartige Versuche dürfen keinesfalls unter Narkose mit Körpern aus derselben Gruppe wie der Alkohol angestellt werden. Aus diesem Grunde müßten die Versuche am Warmblüter wiederholt werden. Sie dürften aber voraussichtlich dasselbe Ergebnis haben wie am Kaltblüter.

Über die Frage, ob der Muskel den Alkohol etwa ebenso benutzen könne wie die Kohlenhydrate, also Energie zu liefern vermöge, sind die Ansichten

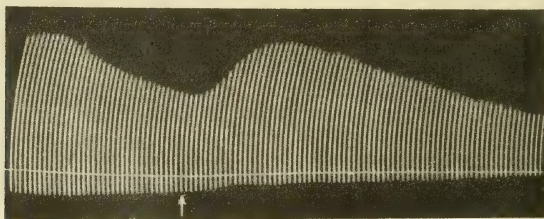


Abb. 7. Ermüdungskurve bei  $\uparrow$  5 Vol. % Alkohol.

noch nicht ganz geklärt. Es wird auf sie später beim Stoffwechsel zurückzukommen sein.

Kemp und Waller<sup>2)</sup> machten die bemerkenswerte Wahrnehmung, daß dem Alkohol auch unmittelbar erregende Wirkungen auf den Muskel zukommt, also nicht allein ein die Erregbarkeit steigernder Einfluß. Sie zeigten nämlich, daß bei einem völlig ermüdeten Froschmuskel, bei dem der Induktionsschlag keine Zuckung mehr hervorrief, durch Einblasen von Alkoholdämpfen in die Muskelkammer eine Kontraktion ausgelöst wurde, der dann wieder eine Erschlaffung folgte. Die Zusammenziehung des Muskels war von elektrischen Erscheinungen (negativer Schwankung) begleitet. Sie führten diesen Vorgang auf eine Gerinnung des Myosins und nachfolgende Lösung der geronnenen Substanz zurück.

In engem Zusammenhang damit steht die Einwirkung sehr hoher Alkoholkonzentrationen auf den Muskel. Es wird durch ihn eine irreversible Lähmung hervorgerufen, die auf einer chemisch-physikalischen Zustandsänderung der Eiweißsubstanzen zu beziehen ist. Schon Humboldt<sup>3)</sup> konnte die erhärtende Wirkung des Alkohols an der Muskulatur von Würmern, Fröschen und Säugetieren nachweisen. Diese chemische Starre ist nichts anderes als die Fäl-

<sup>1)</sup> O. Fürth u. C. Schwarz, Arch. f. d. ges. Physiol. **129**, 525 (1909).

<sup>2)</sup> H. P. Kemp u. A. D. Waller, Journ. of physiol. **37**, 43 (1908).

<sup>3)</sup> A. v. Humboldt, Versuche über die gereizte Muskel- und Nervenfasern. **2**. (1797). Kapitel Alkohol.

lung von Eiweißsubstanzen. die Ranke<sup>1)</sup> beobachtete, indem er unter dem Einfluß von Alkoholdämpfen klarfiltrierte Myosinlösungen sich trüben sah. Daß aber auch bei reversiblen Lähmungen des Muskels chemisch-physikalische Veränderungen vorhanden sind, geht auch aus noch nicht veröffentlichten Versuchen hervor, die Kochmann zusammen mit Fräulein Kaufmann anstellte. Es zeigt sich, daß der Alkohol eine Entquellung eines in Kochsalzlösung liegenden Muskels bedingt, die sich beim Eintritt der Narkose durch eine Abnahme des Gewichtes kundgibt. Diese Befunde lassen sich möglicherweise mit dem Vorgang der Narkose in einen ursächlichen Zusammenhang bringen.

Zusammenfassend läßt sich also vom peripheren Nerven und Muskel sagen: Hohe Konzentrationen können bei unmittelbarer Einwirkung direkt erregen und machen bei längerer Einwirkung eine irreversible Lähmung unter Gerinnung der Eiweißsubstanz. Etwas kleinere Konzentrationen lähmen reversibel, manchmal unter vorangehender Erregung. Konzentrationen von 1—2% können unter Umständen nur das Erregungsstadium hervorrufen, indem sowohl die Erregbarkeit als auch die Leitfähigkeit vergrößert ist und die Arbeitsleistung des Muskels zunimmt.

**Wirkung auf den Blutkreislauf.** Die Wirkung des Alkohols auf den Kreislauf ist außerordentlich verwickelt. Auch hier muß scharf zwischen kleinen und großen Gaben unterschieden werden. Zum Teil sind die Unstimmigkeiten in den Versuchsergebnissen darauf zurückzuführen, daß die Gabengröße nicht genügend berücksichtigt worden ist. Die auch vom therapeutischen Standpunkt aus wichtige Frage, in welcher Weise der Alkohol das Herz selbst beeinflusst, ist sowohl am isolierten Kaltblüter- wie am Säugetierherzen untersucht worden. Umpfenbach<sup>2)</sup> war wohl der erste, der am ausgeschnittenen Herzen des Frosches Untersuchungen anstellte. Er ließ Alkoholdämpfe auf das Herz einwirken und sah im Anfang eine rasch vorübergehende Erregung und bald darauf schnelle Lähmung eintreten. Maki<sup>3)</sup> konnte dann mit Hilfe des Williamsschen Apparates feststellen, daß auf kleine Alkoholgaben (bis 5,5 ccm 10% Alkohols auf 50 ccm Kalbsblut) eine Steigerung des Drucks eintrat. „Dabei wurden die Kontraktionen des Herzens energischer und der Puls beschleunigter. Auch nach vorheriger Abschwächung der Herztätigkeit durch neutrale Kupferlösung treten Steigerung des Blutdrucks und kräftigere Kontraktionen auf.“ Größere Gaben ließen den Blutdruck sinken und den Puls langsamer werden. Dreser<sup>4)</sup> dagegen konnte, mit nur einer Ausnahme, auf 0,015 g Alkohol in 40 ccm Blut eine Schädigung des Herzens feststellen, und zu gleichen Ergebnissen kommt im Wesentlichen auch Dieballa<sup>5)</sup>, der die gerade noch wirksame Konzentration mit 0,144% in Gummikochsalzlösung fand und 9,40% als die Konzentration bezeichnet, die diastolischen Stillstand des nach Williamsscher Methode isolierten Froschherzens hervorruft. Boeke<sup>6)</sup> der das Froschherz von der V. cava aus durchspülte, fand, daß auf 0,1—0,5% Alkohol eine Vermehrung der Frequenz, Erhöhung der absoluten Kraft und

<sup>1)</sup> H. Ranke, Centralbl. f. med. Wissensch. 5. 209 (1867).

<sup>2)</sup> F. Umpfenbach, Inaug.-Diss. Halle 1881.

<sup>3)</sup> R. Maki, Inaug.-Diss. Straßburg 1884.

<sup>4)</sup> H. Dreser, Arch. f. exp. Pathol. u. Pharmacol. 24, 221 (1888). Ältere Versuche, die nur historisches Interesse haben, stammen von Fontana, F. (Sur les poissons et sur le corps animal. Florence 2, 348.) und A. v. Humboldt (Versuche über die gereizte Muskel- und Nervenfasern 2, 340. 1797).

<sup>5)</sup> G. Dieballa, Arch. f. experim. Pathol. u. Pharmacol. 34, 137. (1894).

<sup>6)</sup> J. Boeke, Inaug.-Diss. Amsterdam, zit. nach E. L. Backmann, Skand. Arch. f. Physiol. 18, 323 (1906).

manchmal Steigerung der Kontraktionsgröße eintritt. Bei 1—2% Alkohol-lösung kam es nach vorübergehender Erhöhung der Pulsfrequenz zu einer Verminderung der Zahl der Herzkontraktionen und Abnahme der Systolenhöhe. Wood und Hoyt<sup>1)</sup> hatten ähnliche Ergebnisse: An isolierten Herzen von Fröschen, Schildkröten und Schlangen, die an einem Williamsschen Apparat schlugen, beobachteten sie eine Zunahme der Pulsfrequenz und eine zum Teil wesentliche Steigerung der vom Herzen geförderten Flüssigkeitsmenge, in einem Fall sogar bis auf das Doppelte ( $\frac{1}{4}$ —1% Alkohol). Auch Dold<sup>2)</sup> konnte am ausgeschnittenen Herzen des Frosches, das in eine 3% Alkohol-Ringer-lösung gelegt wurde, eine deutliche Pulsbeschleunigung und Verstärkung der Kontraktionen sehen. Das gleiche Ergebnis erzielte er, wenn die Herzen von der V. cava aus durchspült wurden. Das Schlagvolumen steigt nach 1% Alkohol von 0,806 ccm auf 1,176 ccm in der Minute. 5% Alkohol verbesserte anfangs die Herztätigkeit und lähmte sie alsbald, 10% Alkohol lähmte von vornherein. Lifschitz<sup>3)</sup> beobachtete zwar eine Beschleunigung des Herzschlages, aber eine Abnahme der Systolenhöhe, Veränderungen, die bei niedriger Temperatur weniger auffällig waren als bei erhöhter. Vernon<sup>4)</sup> und Di Cristina und Pentimalli<sup>5)</sup> stellten ihre Untersuchungen an Schildkrötenherzen an. Vernon beobachtete, daß auf Alkoholkonzentrationen von 1—4% eine Verminderung der Systolenhöhe eintrat, und daß einer bestimmten Konzentration auch eine bestimmte Kontraktionsgröße entsprach. Bei 8% trat Stillstand ein. Wenn nach der Alkoholdurchströmung giftfreie Ringerlösung durch das Herz geschickt wurde, so kam es zu einer Vergrößerung der Amplitude über den Anfangswert hinaus.

Tabelle 19.

Alkoholkonzentration	Verminderung	Vergrößerung
	der Amplitude	
%	um	nach Durchströmung mit giftfreier Ringer- lösung um
%	%	%
1	13	5
2	40	8
4	83	8
8	100	17

Die italienischen Forscher behaupteten, daß der Äthylalkohol (in höherem Grade noch der Amyl- und Butylalkohol) in keiner noch so kleinen Dosis und bei keiner noch so kurzen Einwirkung erregend wirken könne. Die Kurve der isotonischen Maxima nach Frank wird durch Alkohol verändert, indem bei zunehmendem Anfangsdruck ohne anfängliche Steigerung ein dauerndes Absinken eintritt. Es wird daraus geschlossen, daß der Alkohol nicht nur die dynamischen Eigenschaften des Muskels schädigt, sondern auch die innigen Regulationsmechanismen aufhebt, „mittels welcher das normale Herz die Arbeit und Spannung mit der Zunahme des Druckes und den Widerständen im Aortensystem in Übereinstimmung bringt.“ Nissenboym<sup>6)</sup>, dem es hauptsächlich auf einen Vergleich der Wirkung einiger narkotischer Substanzen auf das Froschherz ankommt, findet nach 5% Alkohol in der

<sup>1)</sup> H. C. Wood u. D. M. Hoyt, Mem. of the National. Acad. of Sc. **10**, 43 (1905).

<sup>2)</sup> H. Dold, Arch. f. d. ges. Physiol. **112**, 600 (1906).

<sup>3)</sup> A. J. Lifschitz, Inaug.-Diss. Petersburg 1907.

<sup>4)</sup> H. M. Vernon, Journ. of physiol. **43**, 325 (1911/12).

<sup>5)</sup> G. Di Cristina u. F. Pentimalli, Arch. di Fisiol. **8**, 131 (1910).

<sup>6)</sup> B. Nissenboym, Inaug.-Diss. Straßburg 1914.



Durchströmungsflüssigkeit Herzstillstand. Roy<sup>1)</sup> und später ausführlich Bornstein<sup>2)</sup> beobachteten, daß hohe Alkoholgaben (Betupfen mit 2% Alkohol) den Herzmuskel seiner ihm zukommenden Eigenschaften ebenso berauben wie die toxischen Gaben von Chloralhydrat (Möglichkeit der Entstehung von Superposition und Tetanus). Am Herzen, das unter pathologischen Bedingungen schlägt, indem z. B. kaliumfreie Ringerlösung zur Verwendung kommt, vermag der Alkohol in 1% Lösung den Herzschlag wieder herzustellen (Libbrecht<sup>3)</sup>).

Während, wie aus Vorstehendem ersichtlich, am Kaltblüterherzen in den meisten Versuchen eine Steigerung der Herztätigkeit festgestellt werden konnte, sind die Ergebnisse am Säugetierherzen viel weniger geeignet, ein klares Bild von der Wirkungsweise des Alkohols zu geben. Dies rührt außer von den verschiedenen Alkoholgaben wohl daher, daß die Technik hier viel schwieriger, das Untersuchungsobjekt viel empfindlicher ist. Martin<sup>4)</sup> fand im Verein mit Stevens mittels seiner Methode der Herzisolierung am Hundeherzen, daß ein Alkoholgehalt des Blutes von 0,25—0,51% bereits eine Schwächung des Herzens hervortreten lassen kann, die darin besteht, daß sich die Herzsystole unvollkommen gestaltet. Dadurch kommt es zu einer Blutüberfüllung des Herzens und zur Verminderung seines Schlagvolumens. Nach Entfernung des Pericards wird alsdann ebensoviel Blut vom Herzen in die Aorta geschafft als vorher, weil die Diastole größer wird, während die Systole immer unvollständig bleibt. Hemmeter<sup>5)</sup> wiederholte und bestätigte diese Versuche mit der gleichen Methode. 0,2% Alkoholblutlösungen ließen die Arbeitsleistung um ziemlich große Beträge herabsinken.

Mit Hilfe der Langendorff - Lockeschen Methode zeigte Botscharov<sup>6)</sup> am Kaninchenherzen, daß Alkohol in einer Lösung 1 : 2000 bis 1 : 1000 keinerlei Einfluß ausübt. Lösungen von 1 : 133 vermindern nach 20 Minuten, manchmal

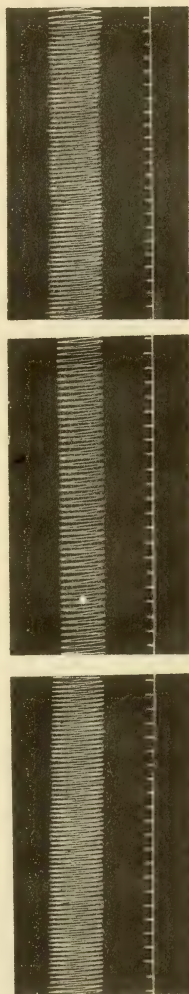


Abb. 8. Langendorffsches Herzpräparat (Katze). Eigner Versuch. Isotonische Kurve. 0,5% Alkohol, Blut, Kochsalzlösung. 1. Normal. 2. 2 Minuten nach der Alkoholaufuhr. 3. 3 Minuten nach Bewegung.

<sup>1)</sup> C. S. Roy, Journ. of physiol. **1**, 452 (1878/79).

<sup>2)</sup> A. Bornstein, Arch. f. (Anat. u.) Physiol. 1906. Suppl. II, S. 343.

<sup>3)</sup> W. Libbrecht, Arch. internat. de physiol. **15**, 446 (1920).

<sup>4)</sup> H. N. Martin u. L. Stevens, Stud. from the Biol. Lab. at the J. Hopkins Univ. Baltimore **2**, 477 (1883).

<sup>5)</sup> J. C. Hemmeter, Stud. from the Biol. Lab. at J. Hopkins Univ. Baltimore **4**, 225 (1889).

<sup>6)</sup> N. J. Botscharow, Bolnitschaia Gazeta Botkina 1901, S. 1065 (Russischer Sonderabdruck).

erst nach 40 Minuten die Herzkraft. 2—4% Lösungen schwächen sehr auffällig die Energie des Herzens, so daß es schließlich in Diastole stehen bleibt. Durch Ausspülung mit giftfreier Lösung wird der Stillstand aufgehoben, aber die Herzen werden nur noch zum schwachen Schlagen gebracht. Die schwachen Alkohollösungen sollen die Zahl der Herzschläge vermindern, die stärkeren sie vermehren. Tuncliffe und Rosenheim<sup>1)</sup> kommen bei ihren Versuchen gleichfalls zu dem Ergebnis, daß Alkohollösungen 1 : 500 Verkleinerung der Pulshöhe und manchmal auch leichte Unregelmäßigkeit hervorrufen. Kochmann<sup>2)</sup> konnte bei Durchspülung des Langendorffschen Herzpräparates (Katzen und Kaninchen) mit Alkohol-Ringerlösungen unter Zusatz von defibriniertem Blut ebenfalls nur eine Schädigung beobachten, sobald die Konzentration 0,3% überschritt. Bei 0,4% Alkoholgehalt blieb bei sinkender Amplitudenhöhe die Frequenz unverändert. Bei 0,5% nahm auch diese ab. 2% Alkohollösungen ließen diastolischen Stillstand des Herzens eintreten.

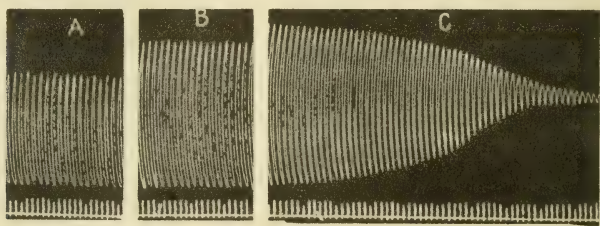


Abb. 9. Kaninchenherz. (Nach Dixon.)

A) Normal. B) 2 Minuten nach Durchströmung mit 0,4% Alkohol.  
C) Abfall nach 0,8% Alkohol.

Wurde die Versuchsanordnung so getroffen, daß das Herz isometrische und isotonische Kontraktionen ausführte, so wurde auch unter diesen Bedingungen durch die gleichen Gaben Schädigung beobachtet. Daraus mußte auch auf eine Verminderung der Herzarbeit unter bestimmten Gaben von Alkohol geschlossen werden. Konzentrationen von 0,3% ließen keine Veränderung der Herzleistung erkennen.

Genau zu dem gleichen Ergebnis kamen Backmann<sup>3)</sup>, Kuno<sup>4)</sup> und Chistoni<sup>5)</sup>, die bei geringen Konzentrationen keinen Einfluß des Alkohols sahen, bei höheren immer nur eine Schädigung und niemals eine Verbesserung der Herzstätigkeit beobachteten. Backmann wandte Konzentrationen von 0,0025—0,5% an. 0,1% schädigte bereits. Ebenso fand Kuno Erniedrigung der Amplitudenhöhe bei 0,1%, Verlangsamung und Abnahme der Schlaghöhe bei 1%, Stillstand bei 2,5%. Auch beim geschwächten Herzen konnte dieser Forscher keine erregende Wirkung beobachten. Andropoff<sup>6)</sup> sah in seinen Versuchen am Kaninchenherzen manchmal eine geringe Be-

<sup>1)</sup> F. W. Tuncliffe u. O. Rosenheim, Journ. of physiol. **29**, 15 (1903).

<sup>2)</sup> M. Kochmann, Arch. internat. de Pharmacodyn. et Thérap. **13**, 329 (1904).

<sup>3)</sup> E. L. Backmann, Skand. Archiv f. Physiol. **18**, 323 (1906).

<sup>4)</sup> Y. Kuno, Arch. f. experim. Pathol. u. Pharmacol. **76**, 399 (1913); Arch. internat. de Pharmacodyn. et de Thérap. **22**, 355 (1912).

<sup>5)</sup> A. Chistoni, Arch. internat. de physiol. **14**, 201 (1914),

<sup>6)</sup> P. W. Andropoff, Inaug.-Diss. Petersburg 1907.

schleunigung, aber immer eine Abnahme der Systolenhöhe. Plumier<sup>1)</sup> injizierte 1 cem 30% Alkohols in die Aortenkanüle des Langendorffschen Herzpräparates und bekam einen schnell vorübergehenden Abfall der Amplitude mit Pulsverlangsamung.

Im Gegensatz dazu erhielten Loeb<sup>2)</sup>, Dixon<sup>3)</sup> und Brandini<sup>4)</sup> eine Steigerung der Herz Tätigkeit am Langendorffschen Präparat. Loeb sah bei 3 unter 11 Versuchen mit Konzentrationen von 0,13—0,3 Vol.% Alkohol eine Zunahme der Amplitudenhöhe. Es handelte sich um sehr schlecht schlagende Herzen. Bei Konzentrationen von 1% und darüber war eine deutlich lähmende Wirkung zu beobachten. Eine sehr schnelle Schädigung trat bei 2—10% Alkohollösungen auf, die aber auf Durchströmung mit giftfreier Ringerlösung wieder vollständig verschwinden konnte. Eine Vergrößerung der Diastole wie sie Martin (l. c.) festgestellt hatte, wurde in diesen Versuchen niemals gesehen, wobei aber zu berücksichtigen ist, daß beim Langendorffschen Präparat das Herz leer schlägt, was bei dem Martinschen nicht der Fall ist. Ganz auffällige Steigerungen der Herz Tätigkeit, wie sie keiner der Untersucher sonst feststellen konnte, erhielt Dixon am Kaninchenherzen mit 0,08, 0,1 und sogar 0,4 % Alkohol. Ob Versuchsfehler vorliegen, läßt sich nicht entscheiden. 2% Lösungen schädigten das Herz. Besonders günstig war die „erregende“ Wirkung beim geschädigten, ermüdeten Herzen. Fischer<sup>5)</sup>, der besonders daraufhin abzielende Versuche anstellte, konnte die Angabe Dixons nicht bestätigen. Brandini stellte gleichfalls eine „excitierende“ Wirkung bei Konzentrationen von 0,002% und darunter fest, mittlere Konzentrationen schädigten, und 3% Lösungen waren tödlich. Bei 37° traten die Wirkungen schneller und stärker in Erscheinung als bei Zimmertemperatur. Brandini bezieht dies auf Abnahme der Oberflächenspannung der Lösungen bei höheren Temperaturen.

Am Bock-Heringschen Herzpräparat haben Bock<sup>6)</sup> selbst, Kochmann<sup>7)</sup> und Bachem<sup>8)</sup> ge-

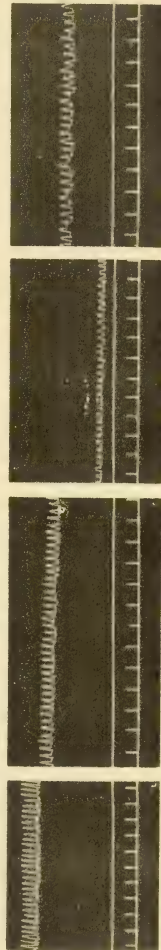


Abb. 10. Bock'scher Versuch. Einfluß von 5 cem 20proz. Alkohols auf das isolierte Herz.  
1. Normal. 2. 31 Sek. nach Beendigung der Injektion. 3. 12 Min. später. 4. Erholung nach weiteren 9 Min.

<sup>1)</sup> L. Plumier, Journ. de Physiol. et de Pathol. génér. 1905, Nr. 3, Sonderabdruck.

<sup>2)</sup> O. Loeb, Arch. f. experim. Pathol. u. Pharmacol. 52, 459 (1905).

<sup>3)</sup> W. E. Dixon, Journ. of physiol. 35, 346 (1907).

<sup>4)</sup> G. Brandini, Arch. ital. de biol. 49, 275 (1908); Arch. d. Pharmazie 15, 178 (1913).

<sup>5)</sup> W. Fischer, Arch. f. experim. Pathol. u. Pharmacol. 80, 93 (1916).

<sup>6)</sup> J. Bock, Arch. f. experim. Pathol. u. Pharmacol. 41, 158 (1898).

<sup>7)</sup> M. Kochmann, Arch. internat. de Pharmacodyn. et de Thérap. 13, 329 (1904).

<sup>8)</sup> C. Bachem, Arch. internat. de Pharmacodyn. et de Thérap. 14, 437 (1905).



arbeitet. Bock fand, daß 2,5 ccm 10% Alkohols in 7 Minuten eingespritzt ein geringes Absinken des Blutdrucks von 66 auf 64 mm Hg ohne Änderung der Pulsfrequenz zur Folge hatten. In einem anderen Versuch rief die schnelle Injektion von 1 ccm, 20% Alkohols eine schnell vorübergehende Pulsverlangsamung hervor; aber selbst Gaben von 20—25 cg waren ohne besonderen Einfluß. Kochmann fand in etwa 20 Versuchen, daß 1 ccm 10% Alkohols ohne jeden Einfluß auf die Tätigkeit des Herzens ist, während 2 ccm der gleichen Lösung eine Abnahme der Pulshöhe ohne Veränderung der Schlagfolge, 3 ccm eine deutliche Abnahme des Schlagvolumens und Verlangsamung hervorrufen. Bei 5—10 ccm ist manchmal schon Unregelmäßigkeit des Herzschlages vorhanden. Aber selbst Gaben von 5 ccm 20% und 8,5 ccm 15% Alkohols schädigen nur vorübergehend, da sehr schnelle Erholung eintritt. Bachem sah „zwar inkonstant, aber mitunter einwandfrei“ eine Blutdrucksteigerung von 4—10 mm Hg und zwar in 3 von 7 Versuchen nach Gaben von 0,25 ccm 20% Alkohols auftreten. Die Gaben sind kleiner als die, die die anderen Autoren angewandt haben.

Mit dem Einfluß des Alkohols auf die Weite des Koronargeßsystems des isolierten Herzens haben sich Loeb, Backmann und Kuno (l. c.) beschäftigt. Loeb konnte bei den angewendeten Konzentrationen (s. oben) keinen Einfluß des Alkohols feststellen. Backmann hat nach 0,01—0,025% Alkohollösungen eine Vergrößerung der aus den Kranzgefäßen ausfließenden Flüssigkeitsmengen gesehen. Nach Kuno erweitern sich die Kranzgefäße bei 0,05% Alkohollösungen 0,1—0,5% haben keinen Einfluß und 1% erweitern wiederum. Das Protokollbeispiel Kunos ist übrigens für die Erweiterung der Kranzgefäße nicht sehr beweisend, da die Steigerung der Durchströmung auch auf die Technik bezogen werden kann.

Die Frage, ob der Alkohol vom isolierten Herzen oxydiert und verwertet werden kann, ist von Hamill<sup>1)</sup> und Fischer<sup>2)</sup> experimentell in Angriff genommen worden. Beide Forscher finden in der Tat, daß der Alkohol teilweise aus der Durchströmungsflüssigkeit verschwindet. Hamill beobachtete eine Verringerung des Alkoholgehalts um 10—32% und kommt auf Grund dieses Befundes zu einer Bejahung der Frage. Auch Fischer findet, daß Alkohol aus der Durchströmungsflüssigkeit beim Durchgang durch das Koronargeßsystem des isolierten Katzenherzens verschwindet, und zwar in Mengen, die bei völliger Oxydation in CO<sub>2</sub> und H<sub>2</sub>O hinreichen, um einen großen Prozentsatz des Energiebedarfs des Herzmuskels zu decken. Die Untersuchung des Gasstoffwechsels des Herzens zeigt nun weiter, daß der Alkohol einer oxydativen Spaltung unterliegt, und da die Werte des Respirationsquotienten dabei um und unter 0,7 liegen, so würde das für eine vollständige Oxydation des Alkohols sprechen, wenn nicht die einfache Acetaldehydbildung ähnliche Werte ergäbe. Solange diese Möglichkeit nicht ausgeschaltet ist, wird man die vollkommene Oxydation des Alkohols nicht für erwiesen halten können. Auch die Beobachtung, daß in kurzfristigen Versuchsperioden anfangs mehr Alkohol aus der Nährlösung verschwindet als dem gleichzeitigen Sauerstoffverbrauch entspricht, bedarf einer Aufklärung, bevor die restlose Oxydation des Alkohols als bewiesen betrachtet werden kann. In den Alkoholperioden verschlechterte sich außerdem zunehmend das Verhältnis der Tätigkeit zum O<sub>2</sub>-Verbrauch. Das Herz arbeitete also unter Alkohol anscheinend unökonomischer. Dies und die Feststellung, daß der Alkohol keine analeptische Wirkung auf das Herz

<sup>1)</sup> Ph. Hamill, Journ. of physiol. **39**, 476 (1910).

<sup>2)</sup> W. Fischer, Arch. f. experim. Pathol. u. Pharmakol. **80**, 93 (1916).

besitzt, sprechen nicht zugunsten der Vorstellung, daß der Alkohol für das Herz als Nahrungsstoff etwa dieselbe Bedeutung haben könnte wie der Traubenzucker.

Nachdem durch die eben geschilderten Untersuchungen die Wirkung des Alkohols auf das Herz selbst wenigstens bis zu einem gewissen Grade geklärt worden ist, soll nunmehr der Einfluß des Alkohols auf den ganzen Kreislauf erörtert werden. Lange Zeit begnügte man sich damit, die Kreislaufwirkungen durch Zählen des Pulses und Feststellung der Eigenschaften des Pulses zu untersuchen, und gewöhnlich schloß man aus einer Zunahme seiner Frequenz und Füllung (beim Menschen), daß der Alkohol ein Erregungsmittel für den Kreislauf sei. Die Arbeiten, die sich allein mit diesen Feststellungen beschäftigen können hier füglich übergangen werden [Literatur bei Zimmerberg<sup>1)</sup>, Binz<sup>2)</sup> u. a.].

In eine neues Stadium traten die Untersuchungen erst, als Blutdruckversuche am Tier und Menschen angestellt wurden. Am Tier scheinen derartige Versuche zuerst von Zimmerberg ausgeführt worden sein. Er sah fast ausschließlich Abfall des Blutdrucks und Pulsverlangsamung, allerdings unter ganz großen Gaben bis 60 ccm 40% Alkohols per os oder 20 ccm 30% Alkohols intravenös, so daß die Tiere (Katzen) im Verlaufe des Versuches nicht selten narkotisiert waren. In der Folgezeit wurden diese Ergebnisse vielfach bestätigt. Gutnikow<sup>3)</sup> gab 250 ccm 50% Alkohols in den Magen ein und sah mit dieser tödlich wirkenden Gabe natürlich Blutdrucksenkung. Rosenfeld<sup>4)</sup> kommt auf Grund seiner Versuche am Hund zu der Ansicht, daß 0,25 bis 4 ccm Alkohol pro Kilogramm Hund per os dargereicht den Blutdruck nicht ausgesprochen beeinflussen. Die Schlußfolgerungen



Abb. 11. Blutdruckversuch. Boehmsches Quecksilbermanometer 5 ccm Alkohol 20%. Die Abszisse liegt in Wirklichkeit 36 mm tiefer. Zeit in Sekunden.

- a) I. Stadium: geringe Steigerung.
- b) II. Stadium: Blutdrucksenkung, Verlangsamung der Pulsfolge, Verschwinden der Atemschwankungen.
- c) III. Stadium: Erneute Steigerung des Artendrucks um 8% über die Norm.

<sup>1)</sup> H. Zimmerberg, Inaug.-Diss. Dorpat 1869.

<sup>2)</sup> C. Binz, Vorlesungen über Pharmakologie. Berlin 1891. 2. Aufl.

<sup>3)</sup> Z. Gutnikow, Zeitschr. f. klin. Medizin 21, 153 (1892).

<sup>4)</sup> G. Rosenfeld, Der Einfluß des Alkohols auf den Organismus. Wiesbaden 1901.

Rosenfelds sind aber keineswegs bindend, denn in Wirklichkeit beobachtete er in vielen Versuchen Blutdrucksteigerung bis zu 15 mm Hg, die am deutlichsten  $\frac{1}{2}$  Stunde nach Eingabe des Alkohols vorhanden war. Auch Päßler<sup>1)</sup> glaubt, daß der Alkohol bei infizierten Kaninchen die durch die Infektion bedingte Vasomotionsschädigung eher verstärke. Von der Mühl und Jaquet<sup>2)</sup> sahen beim Kaninchen ein Gleichbleiben des Druckes oder nach größeren Gaben ein Sinken. Bianchi<sup>3)</sup> beobachtete beim Hund Abfall des Blutdrucks, und nach Brooks<sup>4)</sup> steigt der Blutdruck des Hundes bei Einverleibung per os an und sinkt bei intravenöser Darreichung.

Alle diese Versuche kranken, mit Ausnahme der von Rosenfeld, der aber objektiv nicht ganz einwandfreie Schlüsse zieht, an der Nichtberücksichtigung der Gabengröße. Erst Hascovec<sup>5)</sup> konnte zeigen, daß bei intravenöser Dar-

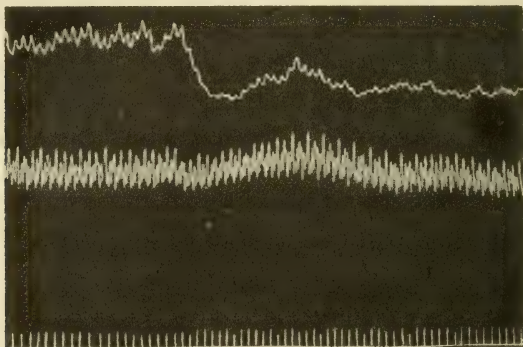


Abb. 12. Hund, 16 kg, Morphin-Chloroformnarkose.  
Oben plethysmographische Kurve des Darmes, unten Blutdruck.  
Starke Verengung der Darmgefäße nach 8 ccm 50 % Alkohols.  
(Nach Dixon.)

reichung kleiner Alkoholgaben eine geringe, aber immer zu beobachtende Blutdrucksteigerung auftritt. Dies wurde einwandsfrei auch von Kochmann, Bachem und Dixon (l. c.) bestätigt. Unmittelbar nach der Injektion von 5 ccm 20% Alkohols tritt beim Kaninchen und Hund, wie Kochmann beobachten konnte, bei ziemlich schneller Injektion zunächst ein geringer Abfall des Blutdrucks ein, der aber bei sehr vorsichtiger Injektion auch ausbleiben kann. Diesem Abfall folgt alsdann eine Steigerung um 8—10% des Anfangsdruckes von 3—5 Minuten Dauer. Wenn Schmiedeberg<sup>6)</sup> behauptet, daß diese Veränderung des Blutdrucks nichts anderes sei als die Folge der Injektion von Flüssigkeit in die Vene, so übersieht er, daß selbstverständlich Koch-

<sup>1)</sup> H. Päßler, Kongreß f. innere Medizin. 1898, S. 438.

<sup>2)</sup> P. Von der Mühl u. A. Jaquet, Korrespondenzbl. f. Schweiz. Ärzte **21**, 457 (1891).

<sup>3)</sup> V. Bianchi, Lo sperimentale **61**, 157 (1907).

<sup>4)</sup> C. Brooks, Journ. of the Amer. med. assoc. **55**, 372 (1911).

<sup>5)</sup> L. Hascovec, Arch. d. méd. expériment. et d'anat. pathol. **13**, 539 (1901); Wiener med. Wochenschr. 1909, S. 459.

<sup>6)</sup> O. Schmiedeberg, Grundriß der Pharmakologie. 7. Aufl. Leipzig (1913).



mann wie Bachem Kontrollversuche mit 0,9% Kochsalzlösung angestellt haben und keinerlei Änderungen des Druckes feststellen konnten. Große Gaben lassen den Blutdruck sinken. Schon früher hatte Maki<sup>1)</sup> am Kaninchen und der Katze einwandsfrei Blutdrucksteigerung sehen können, jedoch waren die Tiere durch Kupferoxydulnatrium vorher vergiftet gewesen.

Wie die Veränderungen des Blutdrucks zustande kommen, darüber gibt Hascovec (l. c.) nur wenig an; er behauptet, daß die Pulsverlangsamung, die bei großen Gaben besonders auffällig ist, auf Vagusreizung beruhe, die Steigerung des Druckes und ebenso die Senkung nach toxischen Gaben vom Herzen ausgehe. Eine genauere Analyse der Druckänderungen gaben Kochmann, Bachem und Dixon (l. c.). Übereinstimmend kommen sie zu dem Ergebnis, daß die Blutdrucksteigerung wenigstens zum Teil auf eine Vasoconstriction im Gebiet des Splanchnicus zurückzuführen sei, während sich die peripheren Gefäße besonders der Haut erweitern. Dixon zeigt dies auch noch in besonderen pletysmographischen Versuchen. Das Zustandekommen der Vasoconstriction im Splanchnicusgebiet wird allerdings verschieden erklärt. Kochmann ist der Ansicht, daß die Verengung der Splanchnicusgefäße

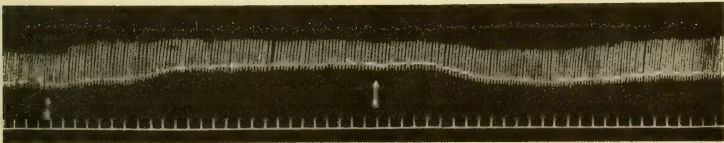


Abb. 13. Zerstörung des Rückenmarks.  
Blutdrucksteigerung um 19 % auf 6 ccm Alkohol 20 %.

durch Reizung der peripheren Ganglien und Nerven bedingt sei, da die Drucksteigerung sogar erheblich größer ist, wenn den Tieren das verlängerte Mark durchschnitten oder das Rückenmark zerstört wird. Auch Wood und Hoyt<sup>2)</sup>, die beim unverletzten Tier auf Alkohol keine erheblichen Veränderungen des Blutdruckes feststellen konnten, sahen nach Durchschneidung des Halsmarks eine starke Drucksteigerung bis um 50%. Es geht jedenfalls aus diesen Versuchen Kochmanns die Tatsache hervor, daß zum mindesten ein Teil der Blutdruckerhöhung auf periphere Ursachen zurückzuführen ist. Bachem ist geneigt, auch Einflüsse des Vasomotorenzentrums anzunehmen. Ob die Drucksteigerung auch etwa auf Zunahme der Herzstätigkeit zu beziehen ist, wird natürlich verschieden beantwortet. Dixon, der ja eine Steigerung der Herzstätigkeit unter Alkoholwirkung gefunden zu haben angibt, und Bachem, der das Gleiche wenigstens in 3 von 7 Versuchen feststellte, machen auch das Herz für die Drucksteigerung mit verantwortlich, während Kochmann einen unmittelbaren Einfluß des Herzens auf die Blutdrucksteigerung nicht anzunehmen vermag, bevor nicht einwandsfrei eine „günstige“, die Leistung steigernde Einwirkung des Alkohols auf das Herz nachgewiesen ist.

<sup>1)</sup> R. Maki, Über den Einfluß des Camphers, Coffeins und Alkohols auf das Herz. Straßburg 1884.

<sup>2)</sup> H. C. Wood u. D. M. Hoyt, Mem. of the nation. Acad. of sc. 10, 43 (1905). Sonderdruck.

Ob auch ein unmittelbarer Einfluß des Alkohols auf die Gefäßwand selbst vorhanden ist, wodurch natürlich die Veränderung des Blutdrucks mit bedingt sein könnte, scheint hinreichend geklärt. Wenn 5 ccm 20% Alkohols = 1 ccm absol. Alkohol beim Kaninchen eine Blutdrucksteigerung hervorrufen, so können, da ein großes Kaninchen etwa 100 ccm Blut besitzt, nur 1% Lösungen bestenfalls im Blut vorhanden sein. Kochmann findet nun, daß 0,75 und 1% Alkohollösungen weder die Gefäße der isolierten Gliedmaßen noch der Niere beeinflussen. Kobert<sup>1)</sup>, der geringere Konzentrationen anwandte (0,1—0,2%), vermisse ebenso eine Änderung der Gefäßweite und Dixon gibt sogar an, daß bei 1% Alkohollösungen eine Erweiterung vorhanden ist. Daraus geht hervor, daß an der Blutdrucksteigerung eine unmittelbare Wirkung des Alkohols auf die Gefäße selbst nicht beteiligt ist.

Die Blutdrucksenkungen nach großen Gaben des Alkohols lassen sich durch Lähmung der Vasomotion und bei ganz gewaltigen Dosen auch durch Lähmung des Herzens erklären, wie wohl aus der Verlangsamung des Pulses bei sinkendem Blutdruck geschlossen werden darf. Eine Vaguswirkung kann nach den Angaben Kochmanns für die Pulsverlangsamung nicht in Frage kommen, da die gleichen Veränderungen auch nach Ausschaltung des Vagus durch Vagotomie und Atropinisierung eintreten. Dixon allerdings hält eine zentrale Reizung des Vagus bei großen Alkoholgaben für sicher. Einen eindeutigen Beweis bringt er nicht bei; denn wenn er sieht, daß durch Alkohol eine Pulsverlangsamung hervorgerufen wird und durch nachherige Vagotomie der Puls schneller wird, so spricht das nur dafür, daß der Vagus durch Alkohol nicht gelähmt worden ist. Um eine Reizung des Vagus zu beweisen, hätte erst die Vagotomie oder Atropinisierung vorgenommen werden müssen und dann die Alkoholzufuhr, wie es Kochmann tat. Der kleine Kreislauf scheint durch Alkohol, wie Versuche von Cloetta und Anderes<sup>2)</sup> zeigen, nicht beeinflusst zu werden.

Aus diesen Versuchen am isolierten Herzen, dem ganzen Kreislauf und seinen einzelnen Teilen läßt sich folgendes entnehmen. Der Alkohol vermag in geringen Konzentrationen am isolierten Herzen der Kaltblüter eine „erregende“, die Leistungsfähigkeit steigernde Wirkung wahrscheinlicherweise hervorzurufen. Am Warmblüterherzen dagegen ist weder am kräftig arbeitenden, noch am geschädigten ein solcher Einfluß mit Sicherheit bewiesen. Hier müssen weitere Versuche mit neuer Methodik angestellt werden, um die vom praktisch therapeutischen Standpunkt aus überaus wichtige Frage zu klären. Von vornherein scheint es nach allem, was wir bisher von der Alkoholwirkung kennengelernt haben, möglich, ja sogar wahrscheinlich zu sein, daß auch am Warmblüter eine erregende Wirkung vorhanden ist. Daß große Gaben lähmen, ist auch hier wieder eine Selbstverständlichkeit. Die Blutdrucksteigerungen, die am ganzen Tier beobachtet werden, sind durch neuere Versuche sichergestellt. Zum größten Teil sind sie bedingt durch eine Vasoconstriction im Gebiet des Splanchnicus bei gleichzeitiger Erweiterung (vielleicht durch aktive Vasodilatation) in der Peripherie. Diese Erscheinungen führen bei kleinen Alkoholgaben zu einer Umlagerung des Blutes, das aus dem Splanchnicusgebiet verdrängt, in die erweiterten Gefäße (Haut) oder die unverändert gebliebenen (Coronarkreislauf, Hirn) in vermehrter Menge einströmt und dadurch diese Gefäßgebiete besser versorgt. Mittelbar kann dies also auch zu einer Vergrößerung der Leistungsfähigkeit, z. B. des Herzens, führen, so daß man zur Zeit

<sup>1)</sup> R. Kobert, Arch. f. experim. Pathol. u. Pharmakol. **22**, 90 (1887).

<sup>2)</sup> M. Cloetta u. E. Anderes, Arch. f. experim. Pathol. u. Pharmakol. **76**, 125 (1914).

der Blutdrucksteigerung kardiographisch am freigelegten Herzen eine Zunahme der Tätigkeit beobachten kann (Dixon) und das gleiche zur Feststellung gelangt, wenn das isolierte Herz eines Tieres in den Kreislauf eines zweiten eingeschaltet wird (Kochmann). (Abb. 14.)

Selbst wenn der Blutdruck sinkt, ist die Peripherie und das Gehirn und wahrscheinlich ebenso das Herz besser durchblutet als das Gebiet des Splan-

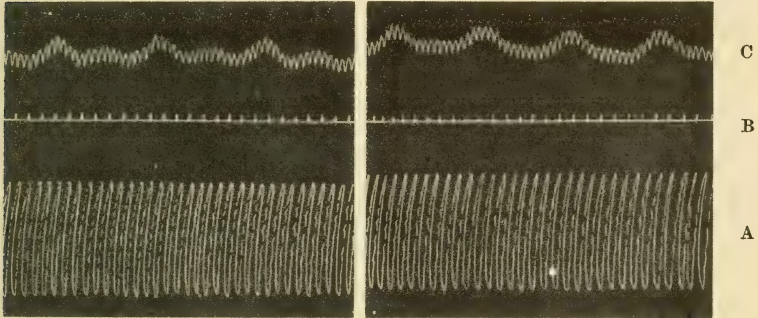


Abb. 14. Isoliertes Herz in den Kreislauf eines Hundes eingeschaltet.

A) Isoliertes Herz. B) Zeit in Sekunden. C) Blutdruck.

I. Normal. II. 6 Min. nach intravenöser Injektion von 6 ccm Alkohol 20%.

nicus. Das ergibt sich aus Volumenkurven (Weber)<sup>1)</sup>, in denen bei sinkendem Blutdruck eine Volumenvermehrung des Gehirns eingetreten ist, was nicht der Fall sein könnte, wenn Splanchnicus- und Hirngefäße sich gleichmäßig erweitert hätten (siehe Abb. 15).

Hemmeter<sup>2)</sup> sowie Wood und Hoyt<sup>3)</sup> konnten, letztere mit Hilfe der Stromuhr, in der Tat auch feststellen, daß unter Alkoholwirkung die Geschwindig-

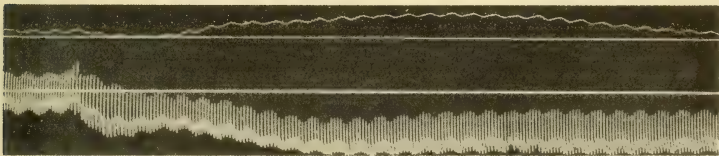


Abb. 15. Bei sinkendem Blutdruck Volumenvermehrung des Gehirns (Weber).

keit des Blutstroms in den Karotiden zugenommen hatte. Hoyt und Wood fanden, daß unter dem Einfluß von 8 ccm 25% Alkohols eine Erhöhung um 33% eingetreten war, die auch nach einer 2. Injektion von 5 ccm noch sichtbar, bei weiteren Injektionen aber allmählich geringer wurde und nach

<sup>1)</sup> E. Weber, Arch. f. (Anat. u.) Physiol. 1909, S. 348.

<sup>2)</sup> J. C. Hemmeter, Studies from the Biol. Lab. J. Hopkins Univ. 4, 225 (1889); New York Med. Res. 1891, S. 292.

<sup>3)</sup> H. C. Wood u. D. M. Hoyt, Nat. Acad. of sc. U. S. A. 1905, S. 43.



Infektion von insgesamt 45 ccm in eine Verlangsamung der Strömungsgeschwindigkeit umschlug.

Eine gesonderte Besprechung erfordern die Versuche am Menschen. Auch hier ist der Unterschied zwischen großen und kleinen Gaben nicht immer genügend berücksichtigt worden. Daß die großen Gaben von 50—150 ccm 50% Alkohols per os, die Swientochowski<sup>1)</sup> verabreichte, den Kreislauf schädigen, wird von niemandem bestritten. Auch die Gaben von Schüle<sup>2)</sup>, der Sherry und Kognak trinken ließ, oder die von John<sup>3)</sup>, der 1500 ccm 3—6% Alkohols verabreichte, können nur eine lähmende Wirkung auf den Kreislauf hervorrufen, was Dennig, Hindelang und Grünbaum<sup>4)</sup> auch beim Fiebernden und Holzmann<sup>5)</sup> bei Berauschten feststellen konnten.

Daß die kleineren Mengen auch beim Menschen zu einer Verbesserung des Kreislaufs führen können, geht aus den Versuchen von Weißenfeld<sup>6)</sup>

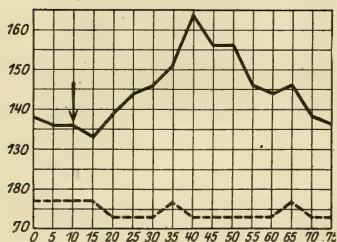


Abb. 16. bezeichnet die Alkoholaufnahme (40 ccm 18proz. Portweins; die obere Linie den Blutdruck; die untere gebrochene die Pulszahl. Auf der Abszisse ist die Zeit in Minuten angegeben.

Kochmann<sup>7)</sup> und Bachem<sup>8)</sup> hervor. Weißenfeld fand nach Aufnahme von 50—75 ccm Xereswein mit einem Alkoholgehalt von 15,3% mit Hilfe des Baschischen Sphygmomanometers eine deutliche Blutdrucksteigerung. Kochmann verabreichte 50—80 ccm 10% Alkohol oder 40 ccm Portwein mit einem Alkoholgehalt von 18%. Die Versuche wurden unter allen Vorsichtsmaßregeln angestellt und zeigten eine Blutdrucksteigerung bis zu 30 mm Hg, die bei Abstinentern größer ist als bei Alkoholgewöhnten. Die Steigerung begann 10 Min. nach der Eingabe, erreichte ihren Höhepunkt etwa nach 30 Minuten und war nach etwa 1 Stunde verschwunden (Abb. 16). Durch eine 2. Gabe konnte die Steigerung des Blutdrucks verlängert werden. Wenn die Versuchspersonen sich nicht bewegten, war die

Pulsfrequenz die gleiche geblieben. Zur Zeit der Blutdrucksteigerung war der Puls voller und größer (Abb. 17). Letzteres trat auch ein, wenn die Dosen so klein gewählt worden waren, daß eine Blutdrucksteigerung nicht zustande kam. Aus diesen Tatsachen und auf Grund der früheren Tierversuche zog Kochmann den Schluß, daß zur Zeit einer peripheren Gefäßerweiterung, die auch durch Rötung des Gesichtes und durch plethysmographische Versuche am Arm sichergestellt war, das Splanchnicusgebiet verengert sein müsse. Diese Verengung mußte sogar größer sein als die periphere Erweiterung, wenn eine Blutdrucksteigerung zustande gekommen war. Auch die Herztätigkeit zeigte hierbei mittelbar eine Steigerung. Sie wurde wenigstens daraus erschlossen, daß die Herztonintensität mit dem Oertelschen

<sup>1)</sup> J. Swientochowski, Zeitschr. f. klin. Medizin **46**, 284 (1902).

<sup>2)</sup> Schüle, Berl. klin. Wochenschr. **33**, 776 (1900).

<sup>3)</sup> M. John, Zeitschr. f. experim. Pathol. u. Therapie **3**, 579 (1908).

<sup>4)</sup> A. Dennig, Hindelang u. Grünbaum, Dtsch. Arch. f. klin. Med. **96**, 153 (1909).

<sup>5)</sup> W. Holzmann, Arch. f. Psychiatr. **45**, 92 (1908).

<sup>6)</sup> J. Weißenfeld, Inaug.-Diss. Bonn 1898.

<sup>7)</sup> M. Kochmann, Arch. internat. de Pharmacodyn. et de Thérap. **15**, 443 (1905).

<sup>8)</sup> C. Bachem, Arch. f. d. ges. Physiol. **114**, 508 (1906).

Stethoskop gemessen, eine Verstärkung aufwies. Galeotti und Di Jorio<sup>1)</sup> kommen auf Grund von elektrokardiographischen Untersuchungen gleichfalls zu dem Ergebnis, daß die Ventrikelsystole unter Einfluß des Alkohols verstärkt sei. Die Versuchsergebnisse Kochmanns wurden von Bachem vollauf bestätigt. Nur führt dieser die Steigerung des Blutdrucks zum Teil auch auf eine primäre Herzwirkung zurück, während Kochmann die Erhöhung der Herzleistung nur mittelbar entstanden annimmt.

Jedenfalls zeigen diese Versuche, daß durch kleine Alkoholgaben, die allerdings nicht größer sind als etwa 2 Eßlöffel Südweines, der Kreislauf im Sinne einer Begünstigung beeinflusst werden kann. Größere Gaben als die verabreichten schädigen ihn. Anhangsweise seien die Ergebnisse der Versuche von Timofeew<sup>2)</sup> wiedergegeben, der am Hunde zeigen konnte,

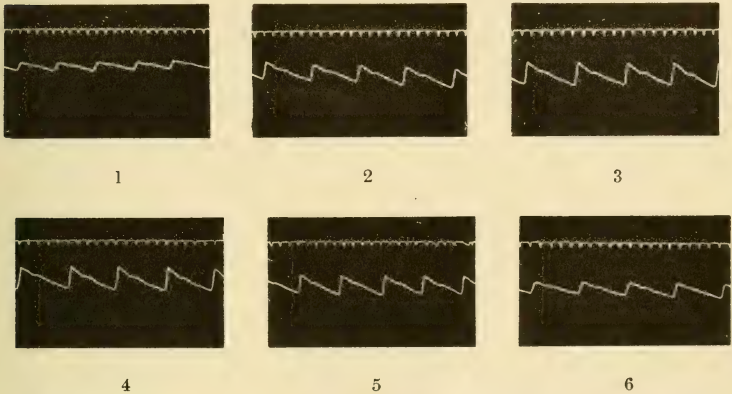


Abb. 17. Pulskurve.

- 1) Normal. 2) 10 Min. nach der Alkoholaufnahme (60 ccm 18proz. Portweins).  
3) 20 Min. 4) 30 Min. 5) 40 Min. 6) 50 Min.

Die Blutdrucksteigerung, die gleichzeitig beobachtet wurde, betrug 15 mm Hg und erreichte ihr Maximum 25' nach der Alkoholdarreichung. (Aus Kochmann.)

daß nach Einatmung von Alkoholdämpfen oder subcutan und intravenös injizierten Alkohols die aus dem Ductus thoracicus ausfließende Lymphmenge außerordentlich vermehrt ist. So wird beispielsweise einem Hund von 19,3 kg in eine V. cruralis 50 ccm 10% Alkohols injiziert. Nach ganz kurzer Zeit vermehrt sich der Lymphstrom, und schließlich fließt die allmählich sich rosa färbende Lymphe im Strahl ab (40—59 ccm in 5 Minuten). Wahrscheinlich beruht dies auf einem Durchlässigerwerden der Gefäße. Zu ganz ähnlichen Ergebnissen führen die Versuche von Yanagawa<sup>3)</sup>, der an Hunden in Morphineäthernarkose unter Alkoholwirkung die Lymphbildung vermehrt, die Konzentration und den osmotischen Druck gesteigert, sowie ihre Gerinnbarkeit vermindert fand. Die Durchgängigkeit der Endothelzellen der Gefäße unter

<sup>1)</sup> G. Galeotti u. Di Jorio, Arch. di fisiol. 12, 401 (1914).

<sup>2)</sup> S. Timofeew, Arch. f. experim. Pathol. u. Pharmacol. 59, 444 (1908).

<sup>3)</sup> H. Yanagawa, Journ. of Pharmacol. a. Therap. 9, 75 (1916).

der Einwirkung des lipoidlöslichen und lipoidlösenden Alkohols ist nach Ansicht des Verfassers die Ursache der beobachteten Erscheinungen.

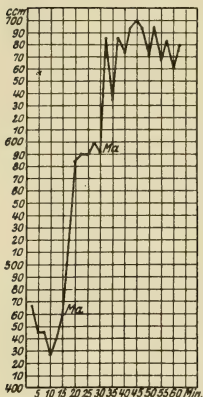


Abb. 18. Kaninchen. Bei *Ma* Einguß (in den Magen) von 5 u. 7 cem aufs Doppelte verdünnten Marsalas. (Nach Wilmanns.)

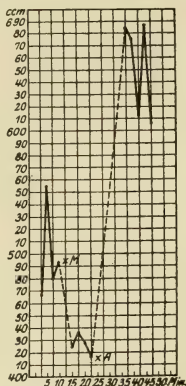


Abb. 19. Kaninchen. Bei *M* 0,003 g Morphin subcutan. Bei *A* 4 cem 20proz. Weingeistes subcutan. (Nach Wilmanns.)

diese Steigerung der Atemgröße beim Kaninchen noch eintritt, wenn dem Tier vorher Morphin intravenös eingespritzt worden war, so daß dadurch die Erregbarkeit des Atemzentrums vermindert wurde. Allerdings waren dann die Ausschläge kleiner.

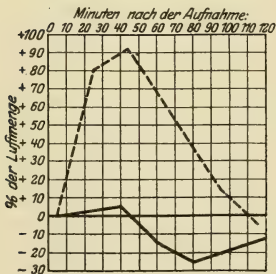


Abb. 20. Versuch mit 60 cem Weingeist. N. K., 26 Jahre alt. Ganze Linie: Wirkung auf den nicht Ermüdeten, gestrichelte Linie: Wirkung auf den Ermüdeten. (Nach Binz.)

**Wirkung auf die Atmung.** Der Einfluß des Alkohols auf die Atmung wurde von Berg<sup>1)</sup> schon 1869 untersucht. Die ausführlichsten Untersuchungen stammen von Binz<sup>2)</sup> und seinen Schülern Heinz<sup>3)</sup>, Wilmanns<sup>4)</sup>, Weißenfeld<sup>5)</sup> und Wendelstadt<sup>6)</sup>. Auch Geppert<sup>7)</sup>, Zuntz<sup>8)</sup>, Singer<sup>9)</sup>, Jaquet<sup>10)</sup> und Alexandroff<sup>11)</sup> haben sich mit dieser Frage experimentell beschäftigt. Die Ergebnisse der zahlreichen Untersuchungen am Tier und Menschen bestehen darin, daß der Alkohol in mäßigen Gaben zweifellos eine erregende Wirkung besitzt. Die Atemgröße, d. h. die in der Zeiteinheit ein- oder ausgeatmete Luftmenge, ist gesteigert. Die Zahl der Atemzüge nahm nach den Untersuchungen von Singer nur wenig zu, so daß der einzelne Atemzug unter der Alkoholwirkung vertieft ist. Wilmanns zeigte auch, daß

Die Steigerung der Atemgröße trat bei den Tieren immer ein, gleichgültig welche Applikationsart gewählt wurde: per os, subcutan oder intravenös. Beim Menschen zeigte sich die auffallende Tatsache, daß die Wirkung des Alkohols bei Versuchspersonen, die durch anstrengende Muskularbeit ermüdet waren, sich größer gestaltete, als bei ausgeruhten, und ferner, daß die Steigerung

<sup>1)</sup> E. Berg, Inaug.-Diss. Dorpat 1869.

<sup>2)</sup> C. Binz, Therapie der Gegenwart, November 1899. Sonderabdruck. Zentralbl. f. klin. Medizin **12**, 1 (1891).

<sup>3)</sup> W. Heinz, Inaug.-Diss. Bonn 1890.

<sup>4)</sup> C. Wilmanns, Arch. f. d. ges. Physiol. **66**, 167 (1897).

<sup>5)</sup> J. Weißenfeld, Inaug.-Diss. Bonn 1898.

<sup>6)</sup> H. Wendelstadt, Arch. f. d. ges. Physiol. **76**, 223 (1899).

<sup>7)</sup> J. Geppert, Arch. f. experim. Pathol. u. Pharmacol. **22**, 367 (1887).

<sup>8)</sup> N. Zuntz, Fortschr. d. Med. 1887, S. 1.

<sup>9)</sup> H. Singer, Arch. internat. de Pharmacodyn. et de Thérap. **6**, 493 (1899).

<sup>10)</sup> A. Jaquet, Arch. internat. de Pharmacodyn. et de Thérap. **2**, 107 (1895).

<sup>11)</sup> E. Alexandroff, Korrespondenzbl. f. Schweiz. Ärzte **40**, 465 (1910).



der Atemgröße oftmals dann eintrat, wenn die Versuchsperson unter der Alkoholwirkung schläfrig wurde.

Die Ausschläge schwankten in ziemlich weiten Grenzen, wurden aber fast niemals vermißt. Wurden statt verdünnten Alkohols alkoholhaltige Getränke: Wein, Kognak gegeben, so war die Steigerung der Atemgröße noch erheblicher, was, wie Krautwig<sup>1)</sup> und Vogel<sup>2)</sup> feststellten, auf die Mitwirkung der Bouquetstoffe der Weine (Ester) zu beziehen ist. Wendelstadt gibt in seiner Arbeit eine vollkommene Zusammenstellung der Versuchsergebnisse am Menschen, die auch hier veröffentlicht sein soll.

Tabelle 20.

## Reiner Weingeist (Versuch von Wendelstadt):

Versuchsperson	Menge des Weingeistes	% der Luftmengen
8	5 ccm	+ 0,45
8	15 „	+ 1,76
2	15 „	+ 9,09
2	15 „	+ 9,57
1	15 „	+ 9,84
6	15 „	—11,02
6	15 „	— 7,75
7	20 „	+ 6,39
5	20 „	+ 2,89
4	20 „	+ 8,62
5	25 „	+ 7,29
5	40 „	+12,16
5	60 „	+ 4,78

## Weingeist in Wein (Wendelstadt):

Versuchsperson	Menge des Weingeistes in Wein	% der Luftmengen
2	4,25 ccm in Sherry	+ 7,70
1	4,25 „ „ „	+ 9,14
2	8,50 „ „ „	+ 7,71
1	8,50 „ „ „	+ 3,09
5	11,50 „ „ Rheinwein	+ 6,74
2	12,75 „ „ Sherry	+14,61
8	17,00 „ „ „	+ 9,80
5	17,00 „ „ „	+ 7,58
2	17,00 „ „ „	+ 9,82
1	17,00 „ „ „	+ 7,83
4	25,50 „ „ „	+48,34
3	40,80 „ „ Champagner	+14,14
5	51,00 „ „ Sherry	+49,24
5	60,00 „ „ Kognak	+24,01

Bei den Versuchspersonen in ermüdetem Zustande ergeben sich folgende Werte:

## Reiner Weingeist (Wendelstadt):

Versuchsperson	Menge des Weingeistes	% der Luftmengen
8	5 ccm	+ 23,11
5	10 „	+ 54,17
6	15 „	+ 25,75
5	20 „	+ 42,09
4	20 „	+ 77,09
4	20 „	+ 50,46
7	20 „	+ 52,34
5	60 „	+ 92,26

<sup>1)</sup> P. Krautwig, Centralbl. f. klin. Med. 14, 353 (1893) u. Inaug.-Diss. Bonn 1893.

<sup>2)</sup> G. Vogel, Arch. f. d. ges. Physiol. 67, 141 (1897).

Im übermüdeten Zustande wurde bei 20 ccm Weingeist + 19,02% bei Versuchsperson 7 gefunden.

## Weingeist in Wein:

Versuchsperson	Menge des Weingeistes	% der Luftmengen
5	17 ccm in Sherry	+ 83,60
5	18 „ „ Kognak	+ 96,82

## Weingeist rein:

Versuchsperson	Menge des Weingeistes	% der Luftmengen
Zuntz B	20	+ 13,47
C	20	— 4,48
A	30	+ 23,06
Geppert I	30	+ 3,5
II	30	+ 2,6
III	30	— 5,1
I	50	— 9,9
I	50	+ 1,8
II	50	— 3,5
III	50	+ 13,3
I	70	— 3,7
I	70	+ 3,6
II	75	+ 0
Berg A	92,8	+ 20,71
B	92,8	+ 34,69
C	92,8	+ 29,80

## Weingeist in Wein:

Versuchsperson	Menge des Weingeistes	% der Luftmengen
Weißenfeld H	7,45 ccm in Maltonwein	+ 16,19
A	8,5 „ „ Sherry	+ 54,39
B	8,5 „ „ „	+ 55,80
D	8,5 „ „ „	+ 4,67
G	10,25 „ „ „	+ 30,90
J	11,0 „ „ Maltonwein	+ 14,51
K	11,0 „ „ „	+ 22,58
Wilmanns I	12,0 „ „ Sherry	+ 16,99
Weißenfeld C	12,75 „ „ „	+ 61,56
E	12,75 „ „ „	+ 24,51
F	12,75 „ „ „	+ 70,97
Wilmanns II	22,5 „ „ „	+ 30,60
Geppert I	25 „ „ Portwein	+ 9,0
I	60 „ „ Kognak	+ 6,0
I	60 „ „ Rheinwein Mousseux	+ 15,7
I	75 „ „ Kognak	+ 9,2
Vierordt A	80 „ „ Moselwein	+ 0,19
B	80 „ „ „	— 10,71
Geppert IV	125 „ „ Kognak	— 1,3
IV	125 „ „ „	+ 26,7
IV	190 „ „ „	+ 16,2

Wie diese Wirkung des Alkohols zustande kommt, darüber gingen die Ansichten lange Zeit auseinander. Die Atmung wird ja durch die verschiedensten Einflüsse verändert. Jaquet glaubte, daß der Alkohol bei der Darreichung per os eine sensible Reizung der Magenschleimhaut hervorruft, die reflektorisch die Steigerung der Atemgröße bedingt. Er konnte durch Eingabe von Senföl in den Magen der Versuchstiere ähnliche Wirkungen erzielen wie mit dem Alkohol. Demgegenüber konnte aber Binz und Wilmanns zeigen, daß der Alkohol auch bei Ausschaltung sensibler Reize nach intravenöser Injektion die gleiche Wirkung hervorruft, und daß die stärksten Steigerungen bei der Einspritzung des Alkohols in den cerebralen Teil der Carotis vorhanden sind,

wenn also der Alkohol unmittelbar zum Atemzentrum gebracht wird. Auch die antagonistischen Wirkungen des Alkohols gegenüber dem Morphin werden von Wilmanns als Beweis für die zentrale Wirkung des Alkohols angesprochen. Singer kommt auf Grund seiner Versuche über den Gaswechsel unter Alkoholkwirkung zu der Ansicht, daß die Erregung des Respirationszentrums nach Alkohol nicht eine primär spezifische Wirkung, sondern die natürliche Folge der Mehransprüche des Organismus an den Sauerstoff der Luft sei, da im Innern des Körpers wegen des erhöhten Gasumsatzes der Gewebe ein Mehrverbrauch von Sauerstoff stattfindet. Zu einem Teil sei die Vermehrung des Sauerstoffverbrauchs auf die Muskelunruhe zu beziehen, auch eine vermehrte motorische Drüsentiätigkeit des Magens sei daran beteiligt. Bis zu einem gewissen Grade mögen diese Einwände Singers zutreffen. Aber da auch Versuche vorliegen, bei denen ein Mehrverbrauch des Sauerstoffs unter Alkoholkwirkung außerordentlich gering ist, die Atmung aber doch anwächst, so darf man mit Binz wohl als sicher annehmen, daß der Alkohol imstande ist, das Atemzentrum selbst zu erregen.

Issekutz<sup>1)</sup> fand mit geeigneter Methode, daß unter Alkoholeinwirkung sowohl die Zahl wie auch das Volumen, die Energie und die Arbeit der Atmung vorübergehend gesteigert wird. Dieser Einfluß ist wohl allein dem Alkohol zuzuschreiben, da in diesen Versuchen die Extraktivstoffe des Weines keinen Einfluß ausübten.

Von dem Einfluß des Alkohols auf die Bronchien und die Lungen selbst ist wenig bekannt. Dixon<sup>2)</sup> findet, daß die Einatmung von Alkoholdämpfen unter Ausschluß der Nasenreflexe einen Krampf der Bronchialmuskulatur von etwa 30 Sekunden Dauer bei Hunden und Katzen hervorruft. Ebenso verhalten sich die Gefäße der künstlich durchströmten Lunge, wenn 1 ccm 10% Alkohols in die Durchströmungsflüssigkeit injiziert wird. Anderes und Cloetta<sup>3)</sup> konnten keine charakteristische Veränderung des Lungenkreislaufs des ganzen Tieres unter Alkoholkwirkung nachweisen. Daß Alkoholdämpfe infolge ihrer reizenden Wirkung auf die Nasenschleimhaut (besonders des Kaninchens) eine Anzahl von Reflexen auslösen, die die Atmung beeinflussen, ist nach den Versuchen mit Äther und Chloroform und anderen flüchtigen Substanzen (s. Kapitel Chloroform) anzunehmen. Erwähnt sei noch eine Angabe von Mackenzie und Hill<sup>4)</sup>, daß geringe Mengen von Alkohol Versuchspersonen befähigen, den Atem willkürlich um  $\frac{1}{3}$  der Zeit länger anzuhalten.

**Wirkung auf Drüsen: A. Niere.** Die vermehrte Diurese, die nach Aufnahme alkoholischer Getränke beobachtet wird, wurde von Ranke<sup>5)</sup> der Wasseraufnahme als solcher zugeschrieben, während Falck<sup>6)</sup> und Rudolph<sup>7)</sup> einen spezifischen Einfluß des Alkohols annahmen. Genauer wurde die Frage von Simanowsky<sup>8)</sup>, der keine wesentliche Wirkung auf die Nierenfunktion beobachten konnte, sowie von Mori und Lehmann<sup>9)</sup> untersucht. Mori stellte bei halbstündiger Harnentleerung die Urinmenge fest, die er morgens nüchtern

<sup>1)</sup> B. Issekutz, Értésítő az Erdélyi Múzeum Egyesület orvosi szakosztályából **32**, 131 (1911).

<sup>2)</sup> W. E. Dixon u. F. Ransom, Journ. of physiol. **54**, 384 (1921).

<sup>3)</sup> E. Anderes u. M. Cloetta, Arch. f. experim. Pathol. u. Pharmakol. **79**, 291 (1916).

<sup>4)</sup> J. F. Mackenzie u. L. Hill, Journ. of physiol. **41**, IV. (1910).

<sup>5)</sup> J. Ranke, Physiologie des Menschen. Leipzig 1868.

<sup>6)</sup> C. Ph. Falck, Dtsch. Klinik 1854, Nr. 33, zit. nach G. Rosenfeld.

<sup>7)</sup> H. Rudolph, Inaug.-Diss. Marburg 1854.

<sup>8)</sup> N. P. Simanowsky, Arch. f. Hyg. **4**, 1 (1886).

<sup>9)</sup> R. Mori u. K. B. Lehmann, Biol. Centralbl. **17**, 533 (1887).



und nach Einnahme von 11 Wasser bzw. 11 Bier oder Wein ausschied. Die Harnmenge betrug nüchtern 190 ccm, nach Wasser 385, nach Bier 1012 ccm, nach Wein 1614 ccm. Dann wurde untersucht, ob der Alkohol oder andere Bestandteile der alkoholischen Getränke die diuretische Wirkung ausübten. Es zeigte sich, daß die Diurese besonders dem Alkohol zuzuschreiben sei, in geringerem Maße auch der Kohlensäure alkoholhaltiger Getränke, während ihre anderen Bestandteile so gut wie unwirksam sind. 385 ccm Urin nach 11 Wasser, 1012 nach Bier, 629 nach kohlensäurehaltigem Wasser und 941 ccm nach 4% Alkohol. Die diuretische Wirkung des Alkohols wird zum Teil der schnelleren Resorption des Wassers im Magendarmkanal zugeschrieben. Es würde also die entstehende Hydrämie die Ursache für die vermehrte Diurese sein. Da die Wirkung aber auch durch eine zweite kleinere Gabe zu erzielen ist, nachdem der Einfluß der ersten bereits abgeklungen ist, so ist nach Ansicht Moris eine spezifische Wirkung auf die sezernierenden Bestandteile der Niere nicht unwahrscheinlich. Aber auch eine Blutdruckveränderung oder eine unmittelbare Wirkung des Alkohols auf die Nierengefäße kann nach Ansicht des Verfassers nicht ausgeschlossen werden, so lange dahin gehende Versuche fehlen. Die Ausscheidung von Jodkalium wird bei der Alkoholdiurese wesentlich gesteigert. Januszkiewicz<sup>1)</sup> fand gleichfalls eine diuretische Wirkung des Alkohols. In Selbstversuchen, bei denen eine gleichmäßige Kost mit gleichbleibender Wassermenge verabreicht wurde, wurden wechselnde Alkoholmengen (10, 20, 40 und 80 ccm 96% Alkohols) in 700 ccm Wasser aufgenommen. Regelmäßig trat eine Steigerung der Harnflut unabhängig von der Größe der Alkoholgabe um 25—47% ein, wobei spezifisches Gewicht und Gefrierpunkt eine Abnahme erfuhren. Es zeigte sich kein Unterschied in der Wirkung, wenn der Alkohol nüchtern oder nach der Nahrungsaufnahme getrunken wurde. Bei Hunden wird nach geringen Alkoholmengen, z. B. 0,25—0,5 ccm pro Kilogramm Tier die Harnflut vermehrt, bei höheren Gaben, 5 ccm, vermindert. Nach intravenöser Injektion von  $\frac{1}{8}$  bis 4 ccm 95% Alkohols in physiologischer Kochsalzlösung, deren Menge jedesmal  $\frac{1}{26}$  des Körpergewichts betrug, war die Diurese geringer als nach alkoholfreier Kochsalzlösung. Eigens darauf gerichtete Versuche, die Ursache der Diurese nach Alkohol festzustellen, zeigten, daß eine Vergrößerung der Durchblutung der Nieren nicht die Ursache sein konnte; denn die Durchspülung der isolierten Nieren mit 0,02—1% Alkohol-Lockelösung führte immer nur zu einer Verengerung der Nierengefäße. Und auch die onkographischen Versuche an der Niere in situ ließen nach einer sehr schnell vorübergehenden Vergrößerung ein rasches Absinken des Nierenvolumens erkennen. Da auch die Ausscheidung von Lithiumkarmin durch den Harn unter Alkoholwirkung geringer war als nach einer alkoholfreien Kochsalzlösung, so ist Verfasser geneigt, dem Alkohol eine spezifisch diuretische Wirkung abzusprechen. Die mikroskopische Untersuchung der Verteilung des Lithiumkarmins in den Zellen der Harnkanälchen ließ nach Ansicht des Verfassers auf eine die Diurese hemmende Wirkung schließen. Wenn nun aber tatsächlich eine diuretische Wirkung des Alkohols nach Aufnahme per os gefunden wurde, so ist sie, wie Verfasser meint, lediglich auf eine bessere Resorption des Wassers und eine sich daraus ergebende Hydrämie zurückzuführen. Anatomische Schädigungen der Nieren nach einmaliger Einnahme einer großen Menge Alkohols konnten weder nach dem Tode der Versuchstiere mikroskopisch festgestellt werden, noch ließen sie sich während des Lebens mit Hilfe der gewöhnlichen kli-

<sup>1)</sup> A. L. Januszkiewicz, *Pamiętnik towarzystwa lekarskiego* 105, 431 (1909), zit. nach *Malys Jahresber. d. Tierchemie* 39, 295 (1909).

nischen Untersuchungsmethoden finden. In den Stoffwechselversuchen, die in dem betreffenden Abschnitt geschildert werden, läßt sich meistens eine nicht sehr starke, aber doch deutlich wahrnehmbare Vermehrung der Diurese feststellen (Miura<sup>1)</sup>, Schmidt<sup>1)</sup>, Rosemann<sup>1)</sup> u. a.<sup>1)</sup>), die in manchen Fällen so groß ist, daß dadurch die Ausscheidung des Stickstoffs beeinflusst werden könnte. Bei hungernden Kaninchen war eine diuretische Wirkung des subcutan injizierten Alkohols im Vergleich zur gleichen Menge Wasser unverkennbar (Kochmann) und Hall<sup>1)</sup>).

Eine diuretische Wirkung ist nach allen diesen Versuchen nicht zu leugnen. Daß bei Aufnahme des Alkohols per os die schnelle Aufsaugung des Wassers, die zur Hydrämie führt, einen Anteil an der Wirkung besitzt, ist wahrscheinlich. Sie läßt sich dadurch aber allein nicht genügend erklären, und einwandfreie Beobachtungen zeigen in der Tat, daß ein besonderer Einfluß auf die Nieren doch mitspielt, ob mittelbar über den Kreislauf, was nicht sehr wahrscheinlich ist, oder unmittelbar über die sezernierenden Nierenelemente, ist trotz der Versuche von Januszkiewicz nicht festzustellen.

**B. Drüsen des Magendarmkanals.** Aus allen Untersuchungen über die Magensaftsekretion am Hund und Menschen geht die Tatsache mit Sicherheit hervor, daß die Menge des Saftes unter Einwirkung des Alkohols wesentlich gesteigert ist. Auch die Menge der Salzsäure ist vermehrt, während die des Pepsins verhältnismäßig eine Verminderung aufweist. Im einzelnen seien folgende Arbeiten erwähnt: Schon Frerichs<sup>2)</sup> hat die Förderung der Magensaftsekretion nachgewiesen und Cl. Bernard<sup>3)</sup> zeigte am Hunde, daß konzentrierter Alkohol eine Verminderung der Magen- und Pankreassaftsekretion hervorruft, daß aber nach Eingabe von verdünntem Alkohol eine Steigerung der Sekretion erfolgt. Spiro<sup>4)</sup> fand beim Menschen, daß nach 7—10 cem Alkohol absolut. und 7—10% alkoholischen Getränken, die per rectum einverleibt wurden, die Magensaftabsonderung gefördert wird, so daß schon nach 1 Stunde das Maximum der Säurewerte erreicht ist. Auch nach den Versuchen von Wallace und Jackson<sup>5)</sup> ruft die Einspritzung von Alkohol in den Darm eine fünfmal größere Magensaftsekretion hervor als die gleiche Menge Wasser; es handelt sich dabei wohl um einen reflektorischen Vorgang, da bei Durchschneidung der Nerven die Wirkung ausbleibt. Herzen<sup>6)</sup> sieht in dem Alkohol einen mächtigen Förderer der Magensaftsekretion, ohne daß jedoch die Sekretion des Pepsins irgendwie angeregt würde. In Bestätigung dieser Versuche findet Radzikowski<sup>7)</sup>, daß der Alkohol auf den Magensaft treibend wirkt. Ist in der Schleimhaut Pepsin vorhanden, so wirkt der gebildete Magensaft peptisch, auch die Bildung von Pepsin aus Pepsinogen wird durch den Alkohol nicht gehindert, aber eine vermehrte Neubildung des Fermentes findet unter Alkoholwirkung nicht statt. Diese Wirkung ist bei dem Versuchshunde mit Magenfistel in gleicher Weise zu beobachten, wenn der Alkohol per os oder per rectum eingebracht wird. Der Verfasser schließt aus dieser Tatsache, ohne besondere Versuche angestellt zu haben, daß der Alkohol vom Blut aus gewirkt hätte. Frouin und Molinier<sup>8)</sup> geben auf Grund ihrer Versuche am Hund an, daß die Vergrößerung

<sup>1)</sup> Siehe später bei Stoffwechsel.

<sup>2)</sup> Fr. Th. Frerichs, Wagners Handwörterbuch d. Physiologie. III. Artikel. Verdauung. 1846.

<sup>3)</sup> Cl. Bernard, Les effets des substances toxiques. Paris 1857, S. 430 u. 433.

<sup>4)</sup> R. Spiro, Münch. med. Wochenschr. 1901, S. 1871.

<sup>5)</sup> G. B. Wallace u. H. C. Jackson, Amer. Journ. of physiol. 8, 17 (1903).

<sup>6)</sup> A. Herzen, Therap. Monatshefte. 1901, S. 221.

<sup>7)</sup> C. Radzikowski, Arch. f. d. ges. Physiol. 84, 513 (1901).

<sup>8)</sup> A. Frouin u. M. Molinier, Compt. rend. de la soc. de biol. 53, 418 (1901).

der Magensaftsekretion zum Teil einer unmittelbaren Erregung sekretorischer Nerven, zum Teil einer Hyperämie der Magenschleimhaut, aber auch einer reflektorischen Einwirkung des Alkohols auf das Nervensystem zuzuschreiben sei. Zitowitsch<sup>1)</sup> stellte seine Versuche an einem Hunde an, dessen einzelne Magenabschnitte nach der Methode von Heidenhain - Pawlow durch mehrfache Fisteln der Untersuchung zugänglich gemacht worden waren. Die Nahrung, Fleisch, Brot, Fett, wurde den Tieren mit und ohne Alkohol entweder zum Fressen vorgesetzt oder unbemerkt durch die Magenfistel eingegeben, um die psychische Saftsekretion auszuschalten. Der Alkohol bewirkt nun, gleichgültig ob er in den Magen oder per rectum eingeführt ist, eine mächtige Vermehrung der Magensaftmenge. Die Acidität ist vermehrt, die Fermentmenge verhältnismäßig gering, im ganzen aber infolge der absoluten Zunahme der Magensaftmenge erhöht. Auch Gluzinski<sup>2)</sup> stellte eine Zunahme der Acidität beim Menschen fest. Wolff<sup>3)</sup> fand nach 20—30 ccm Kognak,  $\frac{1}{2}$  l Bier, die Salzsäureabsonderung erhöht, nach größeren Gaben aber verringert. Zu ähnlichen Ergebnissen wie Zitowitsch waren auch Chittenden, Mendel und Jackson<sup>4)</sup> in Versuchen am Hunde gekommen. Auch sie fanden eine Zunahme der Menge des Magensaftes und der Salzsäure, aber eine relative Verminderung des Fermentes. Beim Hund und Menschen wirkt der Alkohol nach Kast<sup>5)</sup> in geringer Menge und Konzentration unter 10% sekretionssteigernd, bzw. sekretionserregend, wobei es zur Bildung von Salzsäure, aber nicht zur Neubildung von Pepsin kommt. Die Schleimproduktion war bei diesen Konzentrationen nicht vermehrt. Bei Konzentrationen von 10—20% ist die safttreibende Wirkung des Alkohols größer, aber es tritt auch eine gesteigerte Schleimbildung auf. Je weiter nun die Alkoholkonzentration gesteigert wird, um so stärker wird die Schleimabsonderung, aber die Saftsekretion weist eine deutliche Abnahme auf. Auch bei Einführung des Alkohols in den Mastdarm tritt eine Magensaftabsonderung ein, wenn auch in geringerem Maße, als wenn der Alkohol per os gegeben wird. War die Sekretion schon im Gange, so wird sie durch geringe Konzentrationen gesteigert, durch Alkohollösungen über 20% erfährt sie zwar ebenfalls noch eine Zunahme, aber sie hält kürzere Zeit an. Durch 50% Alkohol wird auch die vorhandene Magensaftsekretion gehemmt oder aufgehoben. Sehr umfangreiche Versuche hat auch Pekelharing<sup>6)</sup> angestellt. Bei einem nach Pawlow operierten Hunde wurden während der Scheinfütterung 200—300 ccm 5proz. Alkohols per clyisma verabreicht. Salzsäure und Magensaft nahmen dabei an Menge zu, während der Pepsingehalt, mit Hilfe der Mettschen Röhrchen gemessen, verringert war. Weitere Versuche am Hunde und Meerschweinchen zeigten, daß bei längere Zeit fortgesetzter Darreichung des Alkohols die Absonderung des Pepsins — wenn auch nicht beträchtlich — gestört wird, da die das Pepsin absondernden Zellen wahrscheinlich unmittelbar geschädigt werden.

Es ergibt sich aus diesen Versuchen, daß zwar die verdauende Kraft des unter Alkoholwirkung sezernierten Saftes infolge des relativen Pepsinmangels

<sup>1)</sup> J. S. Zitowitsch, Mitt. d. Militärmed. Akad. St. Petersburg **61** (1905), zit. nach Malys Jahresber. d. Tierchemie. **36**, 308 (1906).

<sup>2)</sup> A. Gluzinski, Dtsch. Arch. f. klin. Medizin **39**, 405 (1885).

<sup>3)</sup> L. Wolff, Zeitschr. f. klin. Med. **16**, 222 (1889).

<sup>4)</sup> R. H. Chittenden, L. B. Mendel u. A. Jackson, Americ. journ. of physiol., 1898, S. 164.

<sup>5)</sup> L. Kast, Arch. f. Verdauungsk. **12**, 487 (1906).

<sup>6)</sup> C. A. Pekelharing, Handelg. van het 11. vlaamsche Natur- en Geneesk.-Kongr. 1908, S. 69.



abnimmt, daß aber dieser Pepsinmangel durch die Vergrößerung der Saftmenge teilweise, vollkommen oder im Übermaß ausgeglichen werden kann, so daß die gesamte Magenverdauung bei kleineren Gaben und geringen Konzentrationen etwas vermindert, unverändert oder auch gesteigert sein kann. Besonderer Nachdruck muß auf die Konzentration gelegt werden, da, wie schon früher auseinandergesetzt wurde, größere Gaben die Fermenttätigkeit zu stark hemmen. Daß die die Fermenttätigkeit steigernde Wirkung kleiner Gaben (5% Alkohol nach Klikowicz<sup>1)</sup>, 1—2% nach Chittenden und Mendel<sup>2)</sup>) auch in vivo in Frage kommt, ist durchaus möglich. Etwas derartiges könnte eintreten, wenn bei der schnellen Resorption des Alkohols vom Magen die Konzentration des eingeführten Alkohols sich schnell verringert. Vielleicht wäre wenigstens teilweise die „günstige Nachwirkung“ des Alkohols auf die Verdauung dadurch zu erklären. Daß große Gaben und sehr hohe Konzentrationen die Gesamtverdauung hemmen, erscheint nach dem oben Gesagten durchaus verständlich. Auf Grund dieser Überlegungen ist es begreiflich, daß die Ergebnisse der einzelnen Forscher sich recht verschieden gestalten. Albertoni und Lussana<sup>3)</sup> sahen durch kleine Gaben 20proz. Alkohol eine deutliche Beschleunigung der Verdauung, und auch Richet<sup>4)</sup> sah eine Verbesserung der Proteolyse eintreten, während Kretschy<sup>5)</sup> eine Verzögerung beobachtete. Buchner<sup>6)</sup> konnte bei Ausheberungsversuchen keine deutliche Wirkung beobachten. Bickfalvi<sup>7)</sup> fand am Hund, daß selbst sehr kleine Gaben die Verdauung des Eiweißes verschlechtern. Ogata<sup>8)</sup> kam nach Verabreichung alkoholischer Getränke zu ähnlichen Folgerungen. Nach Gluzinski<sup>9)</sup> müssen 2 Stadien in der Wirkung des Alkohols unterschieden werden. Im ersten von  $\frac{1}{4}$ — $\frac{3}{4}$  Stunden Dauer, in dem der Alkohol (50—100 ccm) noch im Magen verweilt, ist die Eiweißverdauung verlangsamt, da Eiweißstückchen längere Zeit im Magen unverändert bleiben und die Reaktion auf Syntonin und Pepton schwach ist. Im zweiten Stadium aber, wenn der Alkohol aus dem Magen verschwunden ist (wahrscheinlich ist seine Konzentration nur wesentlich gesunken), steigt das Verdauungsvermögen unter Vergrößerung der Salzsäurebildung bedeutend an. Zu gleichen Ergebnissen kommt auch Blumenau<sup>10)</sup> nach Einführung von 25—50% Alkohol in den nüchternen Magen gesunder Menschen. Nach Wolffhardt<sup>11)</sup> verbessert konzentrierter Alkohol in Form von Kognak (60 ccm) die Fleischverdauung, wenn die Aufnahme während des Essens erfolgt, stört sie aber, wenn er später während der Verdauungszeit aufgenommen wird. Schwächere alkoholhaltige Getränke haben immer einen beschleunigenden Einfluß auf die Verdauung. Zitowitsch (l. c.) kommt auf Grund seiner Versuche am Hund zu dem bemerkenswerten Ergebnis, daß zwar die Zugabe von Alkohol bei regelrechter Magentätigkeit nutzlos ist, daß aber bei gestörter Sekretion Hyper- und Hyposekretion, Abwesenheit des psychischen

<sup>1)</sup> Klikowicz, Virchows Archiv f. path. Anat. **102**, 360 (1885).

<sup>2)</sup> R. H. Chittenden u. L. B. Mendel, Amer. Journ. of med. sc. 1896.

<sup>3)</sup> P. Albertoni u. F. Lussana, Lo sperimentale. 1874. S. 468, 563, 722.

<sup>4)</sup> Ch. Richet, Compt. rend. de l'Acad. des Sc. **84**, 450 (1887).

<sup>5)</sup> F. Kretschy, Dtsch. Arch. f. klin. Med. **18**, 527 (1876).

<sup>6)</sup> W. Buchner, Dtsch. Arch. f. klin. Med. **29**, 537 (1881).

<sup>7)</sup> K. Bickfalvi, Über die Einwirkung von Alkohol, Bier, Wein usw. auf die Verdauung. Klausenburg 1885.

<sup>8)</sup> M. Ogata, Arch. f. Hyg. **3**, 204 (1885).

<sup>9)</sup> C. A. Gluzinski, Dtsch. Arch. f. klin. Med. **39**, 405 (1886).

<sup>10)</sup> E. Blumenau, Inaug.-Diss. Petersburg 1891. (Therap. Monatshefte **5**, 504 (1891).

<sup>11)</sup> R. Wolffhardt, Münch. med. Wochenschr. 1890, S. 608, Inaug.-Diss. Erlangen.

Magensaftes (nicht schmackhafte Speisen, Appetitmangel) die Verdauung durch 5—10% Alkohol günstig beeinflusst wird.

An dieser Stelle möge im Anschluß an die sekretorischen Verhältnisse des Magendarmkanals auch die Wirkung auf die Motilität und die Resorption besprochen werden. Am isolierten Kaninchendarm hat Kuno<sup>1)</sup> Versuche mit Äthylalkohol angestellt und gefunden, daß geringe Konzentrationen eine Förderung, höhere eine Hemmung der Pendelbewegungen erzeugen, während der Rhythmus immer verlangsamt wird. Letzteres steht in Übereinstimmung mit Versuchen an anderen glattmuskeligen Organen. Stübel<sup>2)</sup> fand an dem Dorsalfäß des Regenwurms, daß die sichtbaren rhythmischen peristaltischen Kontraktionen durch Alkohol verlangsamt und gestört, schließlich sogar vollkommen gehemmt werden.

Klemperer<sup>3)</sup> hat beim Menschen den Einfluß des Alkohols dadurch zu erkennen gesucht, daß er nach Eingabe von 100 ccm Öl die Menge bestimmte, die sich nach 2 Stunden durch Aushebern zurückgewinnen ließ. Es zeigt sich nun, daß sich unter Einwirkung von 2 Teelöffeln Kognak, also etwa 5 g Alkohol, viel weniger Öl, z. B. 43 ccm gegen 60 ccm, aushebern ließen, daß mithin größere Mengen in den Darm befördert worden waren. Haan<sup>4)</sup> ging am Hunde in ähnlicher Weise vor, nur daß er anstatt Öl 200 ccm destilliertes Wasser, welches im Magen nicht resorbiert wird, mittels Magensonde einbrachte. Eine Stunde später werden 50 ccm Wasser zurückgewonnen. Nach Eingabe von 200 ccm 21—35proz. Alkohol betrug die ausgeheberte Menge nur 40 ccm. Allmählich aber bei mehrmaliger Wiederholung des Versuchs, kam es zu einer Vergrößerung der ausgeheberten Flüssigkeitsmenge, so daß zuletzt beim 14. Versuch 130 ccm erhalten wurden. Verfasser bezieht dies auf eine Gewöhnung, wahrscheinlicher ist es jedoch, daß die Motilität des Magens infolge eines Katarrhs der Schleimhaut abnahm, denn bei bloßer Gewöhnung hätte die Entleerung des Magens nicht schlechter sein dürfen als beim Kontrollversuch mit alkoholfreiem Wasser.

Bei diesen Versuchen, besonders von Haan, ist es nicht ganz ausgeschlossen, daß nicht allein die Motilität vermehrt worden ist, sondern daß auch die Resorption eine Zunahme erfahren habe. Wieweit die Resorption verbessert wird, läßt sich trotz mancher damit verbundenen Fehlerquellen noch am ehesten dadurch entscheiden, daß den Tieren der Pylorus unterbunden oder eine Darm-schlinge abgebunden wird, und dann die Menge der in den Darmabschnitt eingebrachten Substanzen nach einer bestimmten Zeit festgestellt wird. Nach v. Tappeiner<sup>5)</sup> ist so der Alkohol ein mächtiges resorptionsförderndes Mittel. In den Versuchen Breguets<sup>6)</sup> an Meerschweinchen und Kaninchen, denen der Pylorus unterbunden war, ist die Resorption von Strychnin, salicylsaurem Natron und Jodkalium nicht wesentlich geändert worden. Nur bei hohen Gaben der genannten Substanzen war ein resorptionsbefördernder Einfluß des Alkohols festzustellen. Auch beim Menschen könnte die Resorption des Jodkaliums eine gewisse Beschleunigung erfahren.

Auf die Resorption der Nahrungsstoffe scheint der Alkohol keinen wesentlichen Einfluß auszuüben, wenigstens findet Leubuscher<sup>7)</sup> keine Veränderung

<sup>1)</sup> Y. Kuno, Arch. f. experim. Pathol. u. Pharmakol. **77**, 206 (1914).

<sup>2)</sup> H. Stübel, Arch. f. d. ges. Physiol. **129**, 1 (1909).

<sup>3)</sup> G. Klemperer, Zeitschr. f. klin. Med. **17**, Suppl. S. 324 (1890).

<sup>4)</sup> P. Haan, Compt. rend de la soc. de biol. **47**, 815 (1895).

<sup>5)</sup> H. v. Tappeiner, Lehrb. d. Arzneimittellehre. Leipzig 1913; Zeitschr. f. Biol. **16**, 497 (1880).

<sup>6)</sup> R. Breguet, Thèse Genf 1912.

<sup>7)</sup> P. Leubuscher, Inaug.-Diss. Greifswald 1903.

in der Resorption bzw. der Ausnutzung von Eiweiß, Kohlenhydraten und Fett beim Menschen. Auch aus den übrigen Stoffwechselversuchen lassen sich keine einheitlichen Schlüsse ziehen.

Versuche über die Wirkung des Alkohols auf die anderen Drüsen der Verdauung sind wenig zahlreich. Chittenden, Mendel und Jackson fanden bei Einführung des Alkohols per os durch reflektorische Reizung der Mundschleimhaut die Menge des abgesonderten Speichels vermehrt. Wurde der Alkohol aber unmittelbar in den Magen eingeführt, so war die Speichelsekretion nicht gesteigert. Auch Zitowitsch sah bei seinen Hunden durch Alkohol eine Vermehrung der Speichelsekretion, und zwar besonders der Schleimabsonderung, infolge Reizung von der Mundschleimhaut aus.

Die Wirkung des Alkohols auf das Pankreas ist verhältnismäßig wenig untersucht worden. Cl. Bernard (l. c.) fand die Pankreassekretion unter Einwirkung des verdünnten Alkohols erhöht. Chittenden, Mendel und Jackson (l. c.) schreiben dem Alkohol nur eine geringe Wirkung auf die pankreatische Verdauung zu. In Übereinstimmung mit der Ansicht Cl. Bernards stehen die Beobachtungen Gizelts<sup>1)</sup>, der an 5 Hunden mit chronischer Pankreasfistel nach Heidenhain-Pawlow eine bedeutende Steigerung der Pankreassekretion feststellte. Aber auch bei Einführung des Alkohols in den Mastdarm kam es zu Förderung der Sekretion. Ein Hund von 16 kg zeigte z. B. nach 50 cm 20proz. Alkohols eine Vermehrung des Pankreassaftes von 3 auf 23,5 cm in der Stunde. Eine sekretionssteigernde Wirkung ist von der Unverletztheit der N. vagi abhängig. Der abgesonderte Saft besitzt ein geringeres Spaltungsvermögen für Eiweiß, Kohlenhydrate und Fette, weil die vermehrte Sekretion wahrscheinlich auf einer Vergrößerung des Wasseranteils beruht und die Fermentlösung dadurch verdünnt wird. Man darf aus den Versuchen Gottlieb's<sup>2)</sup> schließen, daß der Alkohol in höheren Konzentrationen wie jede reizende Substanz die Sekretionsabsonderung verstärkt oder hervorruft und dadurch sowohl die Gallensekretion wie die Pankreassekretion fördert.

Der Einfluß des Alkohols auf die Gallensekretion ist von Salant<sup>3)</sup> genauer untersucht worden. Bei gefütterten oder hungernden Hunden, denen eine Gallenfistel angelegt wurde, trat nach intravenöser Injektion von 4 ccm einer 4—60proz. Lösung pro Kilogramm Tier eine stetige Verringerung des Gallenabflusses ein. In einem großen Teil der Versuche war aber überhaupt kein Einfluß des intravenös dargereichten Alkohols zu erkennen. Die sekretionsbefördernde Wirkung von Rindergalle wurde durch Alkohol nicht aufgehoben, so daß man annehmen kann, der intravenös beigebrachte Alkohol habe keinen wesentlichen Einfluß auf die Menge der abgesonderten Galle. Wurde jedoch 60% Alkohol in den Magen eingeführt, so trat immer eine vorübergehende Vermehrung der Gallensekretion auf. 30proz. Lösungen ließen kein gleichmäßiges Ergebnis erkennen. Der Gehalt der Galle an festen Bestandteilen war vermehrt. Die Steigerung der Gallensekretion, die hier beobachtet wird, kann mit größter Wahrscheinlichkeit auf eine Zunahme des Sekretins bzw. die Bildung des Sekretins zurückgeführt werden.

Die Milchsekretion ist von Stumpf<sup>4)</sup> und Rosemann<sup>5)</sup> untersucht

<sup>1)</sup> A. Gizelt, Arch. f. d. ges. Physiol. **111**, 620 (1906) u. Zentralbl. f. Physiol. **19**, 769 851 (1906).

<sup>2)</sup> R. Gottlieb, Arch. f. experim. Pathol. u. Pharmakol. **33**, 261 (1894).

<sup>3)</sup> W. Salant, Proc. of the soc. f. exp. biol. a. med. New York 1904 Mai, zit. nach Biochem. Zentralbl. **2**, 1897, (1904).

<sup>4)</sup> M. Stumpf, Dtsch. Arch. f. klin. Med. **30**, 201 (1883).

<sup>5)</sup> R. Rosemann, Arch. f. d. ges. Physiol. **78**, 466 (1900).



worden. Stumpf gab einer Ziege 6—100 ccm Alkohol in 3, 4 und 5proz. Lösung in 2 Teilen, mittags und abends, ein. Die Tagesmenge der Milch zeigte danach keine wesentlichen Änderungen. Die Menge der festen Bestandteile nahm aber zu und das spezifische Gewicht ab, was dadurch zu erklären ist, daß die Zunahme der Trockensubstanz fast ausschließlich durch Vermehrung des Fettes bewirkt wird. Versuche mit Bier (2 l täglich) mit einem Alkoholgehalt von 60—80 ccm hatten ein ähnliches Ergebnis, nur daß auch der Milchzuckergehalt eine nicht unerhebliche Zunahme zeigte. Die Milch enthielt übrigens keinen Alkohol. Rosemann stellte seine Versuche an zwei besonders überwachten und gepflegten Kühen an, die regelmäßig gefüttert und gemolken wurden. Im ersten Versuch trat keine Änderung ein, während im zweiten Versuche eine geringe Zunahme des Eiweißes zu beobachten war. In der Milch war kein Alkohol nachweisbar, nur bei ganz großen Dosen betrug der Alkoholgehalt 0,1—0,3%.

**Wirkung auf das Auge.** Die Angaben über die Wirkung des Alkohols auf die Sinnesorgane selbst sind spärlich, so weit die beobachteten Veränderungen nicht mit Sicherheit zentral bedingt sind (siehe Zentralnervensystem). Hollmann<sup>1)</sup> fand nach akuter Alkoholvergiftung, im sog. Katzenjammer, eine starke Einengung des Gesichtsfeldes für Weiß und für Farben und ein Sinken der zentralen Sehschärfe, bisweilen auch negative Skotome in der Peripherie des Gesichtsfeldes. Über ähnliche Veränderungen berichtet auch Kaiser<sup>2)</sup>. In der akuten Alkoholintoxikation treten, wie Stapel<sup>3)</sup> berichtet, eine Reihe von Veränderungen im Bereich der Pupilleninnervation auf: beiderseitige gleichmäßige Erweiterung, vielleicht nach anfänglicher Verengung; Pupillendifferenz und Formveränderungen wurden nicht beobachtet. Die Pupillenreaktion auf Licht, Akkomodation und Konvergenz erfolgt träge, die Ausgiebigkeit ist verringert. Der trägeren Reaktion kann eine leichte Steigerung vorausgehen und nachfolgen. Auch die Reaktion auf sensible, sensorische und psychische Reize erfährt Veränderungen im Sinne einer Abnahme. Die Adaptationsfähigkeit der Netzhaut an eine veränderte Beleuchtung wird beeinträchtigt. Alle diese Veränderungen gehen mit den psychischen Veränderungen unter der Wirkung des Alkohols parallel.

**Wirkung auf den Stoffwechsel.** Die außerordentlich große Literatur über die Wirkung des Alkohols auf den Stoffwechsel und die Rolle, die er im Stoffwechsel spielt, soll im folgenden nur etwa von den achtziger Jahren an berücksichtigt werden, da die Versuchsmethoden in früheren Zeiten den heutigen Anforderungen nicht genügen. Zunächst steht fest (Binz, Heubach u. a. siehe Ausscheidung), daß der Alkohol zu mindestens 90—95% im Stoffwechsel oxydiert wird, da nur 5—10% unverändert durch Lungen, Haut und Urin ausgeschieden werden. Es wäre nun möglich, daß der Alkohol neben den anderen Körperbestandteilen oder Nahrungsstoffen: Eiweiß, Kohlenhydraten und Fett verbrannt wird, oder daß seine Oxydation sich auf Kosten anderer Bestandteile vollzieht. Im ersten Fall müßte eine entsprechende Erhöhung der O<sub>2</sub>-Aufnahme und der CO<sub>2</sub>-Abgabe eintreten, während diese im zweiten Fall kaum wesentliche Veränderungen zeigen dürfte. Dies ließ sich nur durch Untersuchungen des Lungengaswechsels feststellen. Die alten Versuche von Prout, Vierordt, v. Boeck und Bauer, E. Smith und Hammond<sup>4)</sup>, die jedoch

<sup>1)</sup> Hollmann, Mitt. a. d. Augenklinik in Jurjew-Dorpat 2, zit. nach Biochem. Zentralbl. 4, Nr. 465 (1905/06).

<sup>2)</sup> Kaiser, Münch. med. Wochenschr. 1912, S. 2508.

<sup>3)</sup> Fr. Stapel, Monatsschr. f. Psych. u. Neurol. 29, 216 (1911).

<sup>4)</sup> Sämtlich zit. nach Wolfers.

mit unvollkommenen Methoden arbeiteten, zeigten Verminderung der  $\text{CO}_2$ -Ausscheidung. Nach Wolfers<sup>1)</sup> wird der Sauerstoffverbrauch des Kaninchens unter der Wirkung des Alkohols in verhältnismäßig großen Gaben wesentlich gesteigert und auch die Kohlensäureabgabe nimmt an dieser Steigerung, wenn auch in geringerem Maße, teil. Bodländer<sup>2)</sup> und Füh<sup>3)</sup> finden im Gegensatz dazu am Hund und Kaninchen nach 2,6—15 ccm 17,5—35 proz. Alkohols den Sauerstoffverbrauch und in etwas geringerem Grade auch die Kohlensäurebildung vermindert, und zwar im Mittel um etwa 13—11%. Der respiratorische Quotient  $\text{CO}_2/\text{O}_2$  sinkt unverkennbar. Die Zahlen schwanken aber auch in den Kontrollversuchen zum Teil so erheblich, daß sich aus diesen Versuchen Schlüsse über Veränderungen des Sauerstoffverbrauchs und der Kohlensäureausscheidung nur mit Vorsicht ziehen lassen. Wie geringfügig in der Tat diese Veränderungen sind, geht aus den Versuchen von Geppert<sup>4)</sup> und von Zuntz und Berdez<sup>5)</sup> am Menschen hervor. Ersterer zeigt, daß der Sauerstoffverbrauch und die Kohlensäureausfuhr nach 30—75 ccm, bei einem Trinker nach 125—190 ccm Alkohol entsprechend verdünnt oder in Form von Wein und Kognak gereicht, sich in Grenzen bewegen, zwischen denen auch die Kontrollzahlen schwanken. Geppert zieht aus seinen Versuchen die Schlußfolgerung, daß dem Alkohol keine auffällige Wirkung zugesprochen werden kann. In den Versuchen von Zuntz und Berdez am Menschen wird nach Aufnahme von 20 und 30 ccm Alkohol der  $\text{O}_2$ -Verbrauch und die Kohlensäureabgabe ohne Änderung des respiratorischen Quotienten in geringem Grade erhöht.

Tabelle 21.

	Atemgröß:	$\text{O}_2$ -Aufnahme	$\text{CO}_2$ -Produktion	Respirat.-Quotient
ohne Alkohol . . . . .	5516 ccm	274,3 ccm	215,5 ccm	0,79
mit Alkohol . . . . .	6033 „	283,8 „	224,9 „	0,79

Diese Steigerung ist geringer als die, welche man nach Aufnahme einer größeren Menge fester Nahrung beobachten kann. Es zeigt sich also auch hier, wie bei den Versuchen Gepperts, daß der Alkohol auf Kosten anderer Stoffe verbrannt worden ist, und daß diese vor der Oxydation geschützt worden sind. Zu ähnlichem Ergebnis kommt Henrijean<sup>6)</sup>. In noch vollkommenerer Weise ist dieser Beweis durch länger dauernde Untersuchungen des menschlichen Gaswechsels im Respirationsapparat geliefert worden. Bjerre<sup>7)</sup> machte einen zweektägigen Selbstversuch im Tigerstedt-Sondén'schen Respirationsapparat. Die Nahrung enthielt für jeden Tag 101,5 g Eiweiß, 141 g Fett und 314,6 g Kohlenhydrate. Am zweiten Tag wurden außerdem 407 g Kognak = 167,6 g Alkohol auf mehrere Portionen verteilt getrunken. Wenn die Nahrung auch nicht analysiert worden ist, so lassen doch die Ergebnisse (siehe Tabelle) den Schluß zu, daß 51,8 g Fett und 71,7 g Kohlenhydrate durch die Oxydation des Alkohols geschont worden sind. Eiweiß scheint in diesen kurz dauernden Versuchen unter der Einwirkung des Alkohols mehr zersetzt worden zu sein (darüber siehe später).

<sup>1)</sup> J. Wolfers, Arch. f. d. ges. Physiol. **32**, 222 (1883).

<sup>2)</sup> G. Bodländer, Zeitschr. f. klin. Medizin **11**, 548 (1886).

<sup>3)</sup> J. Füh, Inaug.-Diss. Bonn 1885.

<sup>4)</sup> J. Geppert, Arch. f. experim. Pathol. u. Pharmakol. **22**, 367 (1887).

<sup>5)</sup> N. Zuntz u. Berdez, Arch. f. (Anat. u.) Physiol. 1887, S. 178.

<sup>6)</sup> F. Henrijean, Bull. de l'acad. roy. Belge 1883, Nr. 1.

<sup>7)</sup> P. Bjerre, Skand. Arch. f. Physiol. **9**, 323 (1899).

Tabelle 22.

	Eiweiß		Fett		Kohlenhydrate		CO <sub>2</sub> -Ausscheidung	
	g	Cal.	g	Cal.	g	Cal.		
Eingenommen . . .	101,5	416	141	1311	314,6	1290 = 3017	Cal.	749,9 g
Zersetzt . . . . .	75,5	310	51,8	482	305,2	1251 = 2043	„	„

Am zweiten Tage.								
	Eiweiß		Fett		Kohlenhydrate		Alkohol	
	g	Cal.	g	Cal.	g	Cal.	g	Cal.
Eingenommen . . . . .	101,5	416	141	1311	314,6	1290	167,6	1173
Zersetzt . . . . .	76,8	315	—	—	233,5	957	150,8	1056

Nach den Versuchen von Clopatt<sup>1)</sup>, Atwater und Benedict<sup>2)</sup> zeigen sich ähnliche Ergebnisse bezüglich der Fettsparung. In einem 36 tägigen Versuch (Clopatt), der in drei 12 tägige Perioden eingeteilt worden war, wurde zunächst eine bestimmte, aus Brot, Butter und Käse, geräuchertem Schinken, Hafergrütze und Zucker bestehende Kost verzehrt. In der zweiten Periode wurden 80 g Butter entsprechend 65,68 g Fett weggelassen und durch eine isodyname Menge Alkohol = 87,04 g ersetzt. In einer dritten 7tägigen Periode wurde auch der Alkohol weggelassen und endlich folgten 5 Tage mit der gleichen Kost der Vorperiode. Die Nahrungsmittel wurden analysiert. Der Alkohol wurde in Form eines weißen Rheinweines getrunken. Die Versuche wurden ebenfalls wie bei Bjerre in dem Tigerstedt-Sondénschen Apparat ausgeführt. Aus den gefundenen Zahlen wird berechnet, daß an einem alkoholfreien Tage 7,33 g Eiweiß und 11,7 g Fett zum Ansatz gelangt sind. Vergleicht man die Ergebnisse des Alkoholtages mit den Zahlen eines alkoholfreien Tages, so findet man eine Fettsparung von 35,62 g neben 15,9 g Eiweißsparung. Ein Versuch Atwaters und Benedicts hatte folgendes Ergebnis: Ein Mann erhielt in je dreitägigen Versuchen eine Grundkost mit 116 g „nutzbarem“ Eiweiß und 2290 resorbierbaren Calorien, und zwar in Reihe 23 ohne jede Zulage, in Reihe 22 mit 72 g Alkohol = 509 Cal., in Reihe 24 mit 120 g Zucker = 515 Cal. Aus der Tabelle ergibt sich, daß der Alkohol fehlende Kohlenhydrate oder Fette in äquivalenten Mengen ersetzen, d. h. sie vor der Oxydation schützen kann. Wird er als Zusatz zu ausreichender Nahrung gegeben, so wird Fett oder Glykogen angesetzt.

Tabelle 23.

Reihe	Nahrung		Brutto-Cal.	Umsatz-Cal.	Bilanz		Fett g	Ansatz in Calorien
	Kost				Eiweiß g			
23	Grundkost		= 2546	2176	-1,6		+ 9,0	77
22	Grundkost + 72 g Alkohol (= 509 Cal.)		= 3044	2258	+1,4		+ 62,7	589
24	Grundkost + 130 g Zucker (= 515 Cal.)		= 3061	2272	+1,7		+ 59,7	562
22—23		Differenz =	498	+82	+3,0		+ 53,7	= 512
24—23		Differenz =	515	+96	+3,3		+ 50,7	= 485
24—22		Differenz =	15	+14	+0,3		- 3,0	= -27

Entnommen aus v. Noorden, Handbuch der Pathologie des Stoffwechsels.

Aus den Versuchen von Beresin<sup>3)</sup> an hungernden Kaninchen, sowie an Tauben und Hühnern ergibt sich, daß 0,6 ccm Alkohol pro Kilogramm Tier

<sup>1)</sup> A. Clopatt, Skand. Arch. f. Physiol. 11, 354 (1901).

<sup>2)</sup> W. O. Atwater u. F. G. Benedict, Nation. acad. of sc. Washington 8, 233 (1902).

<sup>3)</sup> W. J. Beresin, Inaug.-Diss. Petersburg 1911.



eine Verminderung der  $\text{CO}_2$ -Bildung und dadurch des respiratorischen Quotienten bedingen. Es darf daraus geschlossen werden, daß der Alkohol sehr schnell verbrannt wird. Viel packender tritt dies aber in Versuchen von Tögel, Brezina und Durig<sup>1)</sup> hervor, die zeigen konnten, daß der Alkohol auch bei gleichzeitiger Kohlenhydratzufuhr sofort oxydiert wird, oder anders ausgedrückt, den eingeatmeten Sauerstoff auch bei einem überreichen Bestand des Organismus an Kohlenhydraten sofort mit Beschlag belegt und die Verbrennung der Kohlenhydrate zunächst hindert. Nach Zufuhr von 100 g Dextrose sank bei der Versuchsperson der R. Q. in den ersten Minuten infolge vermehrten Sauerstoffverbrauchs ab und stieg dann in  $\frac{1}{2}$  Stunde deutlich zu einem Maximum, in dem der Wert 1 erreicht oder überschritten wurde. Gaben von 100 g Lävulose führten zunächst ebenso wie Dextrose zu Umsatzsteigerung. Die Lävulose wurde noch schneller als Dextrose verbrannt, und durch stündliche Gaben von 30 g konnte der R. Q. stundenlang auf dem Wert 1 erhalten werden. Wurden jetzt 30 ccm Alkohol gegeben, so sank der R. Q. sofort ab, und zwar vielfach auf Werte, die niedriger waren als jene vor der Zuckerdarreichung. Schon nach 3 Minuten war die Wirkung erkennbar. Bei gleichzeitiger Darreichung von 100 g Zucker und 30 ccm Alkohol blieb der R. Q. dauernd niedrig. Daß der Alkohol an Stelle von Kohlenhydraten verbrannt war, geht daraus hervor, daß die durch Zucker ausgelöste Umsatzsteigerung in den Alkoholversuchen keine Veränderung erleidet und auch der calorische Umsatz in der Zeiteinheit nicht verändert wurde. In der ersten Zeit nach der Alkoholzufuhr wurden 70–100 mg Alkohol in der Minute verbrannt, was viele Stunden lang anhielt. Die narkotisierende Wirkung des Alkohols ist nicht die Ursache der Erscheinungen, denn Opium war ohne Einfluß. Zu den gleichen Ergebnissen kommt Higgins<sup>2)</sup>, der ebenfalls durch die Bestimmung des R. Q. feststellte, daß der Alkohol in merklichen Mengen bereits 5–10 Minuten nach der Einnahme verbrannt wird.

Durch alle diese Versuche ist es also sicher gestellt, daß der Alkohol einer sofortigen Oxydation unterliegt und die stickstofffreie Substanz vor der Oxydation schützt.

Es wurde sehr bald die Frage erörtert, ob der Alkohol nicht nur calorisch an die Stelle der Kohlenhydrate treten könne, sondern ob er diese auch energetisch zu vertreten vermöge. Selbstverständlich mußten die älteren Untersucher, die eine Verbrennung des Alkohols leugneten von vornherein zu einer ablehnenden Antwort kommen. Aber auch diejenigen, die die Oxydation als sicher annahmen, standen wenigstens teilweise der Umsetzung der chemischen Spannkraft in Muskelenergie skeptisch gegenüber. Entscheiden läßt sich die Frage durch Untersuchung des gasförmigen Stoffwechsels während der Arbeit. Wurde der Alkohol verbrannt und gleichzeitig vom Muskel verwertet, so wurden eben auch bei der Arbeit die Kohlenhydrate geschont. Dies mußte sich aus dem respiratorischen Quotienten feststellen lassen, der bei der Verbrennung der Kohlenhydrate = 1 ist, bei der Verbrennung des Alkohols aber 0,67 beträgt. Konnte also nach Alkoholaufnahme ein Sinken des R. Q. während der Arbeit beobachtet werden, so war der Beweis geliefert, daß der Alkohol wenigstens teilweise vom Muskel als Energiequelle benutzt wurde.

Chauveau<sup>3)</sup> ließ einen Hund von etwa 20 kg im Tretrad eine regelmäßige Arbeit verrichten. Zu gewissen Zeiten wurde in der Nahrung von 500 g Fleisch

<sup>1)</sup> O. Tögel, E. Brezina u. A. Durig, *Biochem. Zeitschr.* **50**, 296 (1913).

<sup>2)</sup> H. L. Higgins, *Amer. Journ. of physiol.* **41**, 258 (1918).

<sup>3)</sup> A. Chauveau, *Compt. rend. de l'Acad. des Sc.* **132**, 65 u. 110 (1901).

und 252 g Zucker ein Teil des Zuckers (84 g) durch die isodynamie Menge Alkohol von 48 g ersetzt. Die mittleren R. Q. waren ohne Alkohol 0,963, mit Alkohol 0,922. Wäre der Alkohol in dem gleichen Maße für die Muskelarbeit herangezogen worden wie die Kohlenhydrate, so hätte der R. Q. 0,763 betragen müssen. Da dies nicht der Fall war, konnte der Alkohol — so schloß Chauveau — nicht in nennenswertem Ausmaße verwertet worden sein. Chauveau leugnete sogar, daß der Alkohol an der organischen Verbrennung in der Ruhe einen erheblichen Anteil gehabt habe, da der R. Q. in diesem Falle von 0,904 nur auf 0,871 zurückgegangen war. Rosemann zeigte jedoch in einer kritischen Besprechung, daß die Versuche Chauveaus nicht die Schlüsse zulassen, die Chauveau selbst und Kassowitz<sup>1)</sup> daraus zogen. Atwater und Benedict<sup>2)</sup> kommen auf Grund ihrer bekannten Versuche zu dem Ergebnis, daß ein Beweis dafür nicht erbracht worden sei, ob der Alkohol für die Leistung von Muskelarbeit zweckmäßig verbrannt werde oder nicht. Durig<sup>3)</sup> zeigt alsdann tatsächlich, im Gegensatz zu den Chauveauschen Ergebnissen, durch seine genauen Versuche am Menschen, der im Hochgebirge Steigarbeit leistet, daß der Alkohol (30—40 ccm) zwar die Leistung vermindert und den Umsatz um 25% erhöht, daß er aber, wie das Verhalten des R. Q. beweist, auch während der Arbeit Kohlenhydrate vor der Verbrennung bewahrt hatte und selbst für Arbeit nutzbar geworden war. Anderenfalls hätte der Mehrverbrauch noch größer sein müssen als er tatsächlich war. Der Mehrumsatz, etwa die Hälfte des Wärmewertes des zugeführten Alkohols betragend, beruht auf unökonomischer Arbeit. Günstigenfalls aber, so setzt Durig auseinander, könnten erst Gaben von  $\frac{1}{4}$  l Schnaps, die an der Grenze der akut toxischen stehen, die Steigarbeit einer Stunde bestreiten.

Zu wesentlich günstigeren Ergebnissen bezüglich der Verwertung des Alkohols bei der Muskelarbeit kommen Van Hoogenhuize und Nieuwenhuize<sup>4)</sup>. In sehr eingehenden Versuchen bestimmen die Forscher zunächst den respiratorischen Gaswechsel mit und ohne Alkohol in der Ruhe und stellen aus dem Sinken des R. Q. fest, daß der Alkohol verbrannt wird und sparend wirkt. Aber auch bei einer Arbeitsleistung von 380 mkg in der Minute sind ähnliche Verhältnisse zu beobachten. Die Arbeit erschien den Versuchspersonen unmittelbar nach der Alkoholaufnahme sehr leicht, nach  $1\frac{1}{2}$  Stunden fiel sie ihnen schon schwerer und am Nachmittag sogar sehr schwer. Gleich nach dem Alkoholgenuß (60 ccm 96% Alkohols und 90 ccm Wasser) sind die CO<sub>2</sub>- und O<sub>2</sub>-Zahlen niedriger als an den Tagen, an denen nur 150 ccm Wasser ohne Alkohol aufgenommen wurden. Der O<sub>2</sub>-Verbrauch bei Muskelarbeit ist bei den 2 Versuchspersonen an den Alkoholtagen zunächst um 10,1—13,6% geringer als in der Vergleichszeit. Eine Stunde später beträgt der Unterschied bei der einen Versuchsperson noch 2,8%, bei der anderen ist ein Vorteil zugunsten des Wassertages zu beobachten. Der R. Q. nahm bei der einen Versuchsperson nach Alkoholaufnahme deutlich ab, bei der anderen gestaltete er sich ziemlich unregelmäßig. Aus den Ergebnissen ziehen die Forscher den Schluß, daß der Alkohol vom Muskel verwertet wird und die Muskelarbeit wenigstens anfangs ökonomischer vor sich geht. Auch bei hoher Außentemperatur, bei der die Muskelarbeit von vornherein unökonomisch geleistet wird, läßt sich der gleiche

<sup>1)</sup> M. Kassowitz, Therap. Monatshefte 1908, S. 285 u. 355.

<sup>2)</sup> W. O. Atwater u. F. G. Benedict, Mem. of the nat. acad. of sc. 8, 233 (1902).

<sup>3)</sup> A. Durig, Pflügers Arch. f. d. ges. Physiol. 113, 213 u. 341 (1906).

<sup>4)</sup> C. J. C. van Hoogenhuize u. J. Nieuwenhuize, Acad. Wet. Amsterdam 21, 75 (1913).

Einfluß des Alkohols feststellen. Wenn Durig zum Teil zu anderen, weniger günstigen Ergebnissen kommt, so liegt dies, wie ausgeführt wird, an gewissen, in der Versuchstechnik begründeten Fehlern: Die Arbeit war bei Durig nicht dosiert und vor allem die Untersuchung des Gaswechsels fing zu spät an, nämlich erst dann, als die günstige Anfangswirkung zum Teil schon vorüber und sogar in das Gegenteil umgeschlagen war. Auch Krieger<sup>1)</sup>, dessen Versuche im folgenden Abschnitt noch zu besprechen sind, kommt auf Grund der Tatsache, daß der Alkohol auch während der Arbeit Eiweiß gespart hatte, zu der berechtigten Schlußfolgerung, daß die Wahrscheinlichkeit dafür spreche, die Muskulatur habe von der Alkoholenergie denselben Gebrauch gemacht wie von der Energie der Fette und Kohlenhydrate; anderenfalls müßte die nicht sehr glaubhafte Hilfhypothese gemacht werden, daß der Alkohol nur als Wärmequelle gedient hätte, und daß die gesparten Kohlenhydrate die Arbeitsenergie geliefert hätten.

Über die Frage, ob der Alkohol ebenso wie die Fette und Kohlenhydrate, an deren Stelle er ja verbrannt wird, auch das Eiweiß sparen kann, geben eine Reihe von Versuchen Aufschluß, die im folgenden angeführt werden. Die Untersuchungen, die bis zum Jahr 1901 ausgeführt worden sind, hat Rosemann<sup>2)</sup> übersichtlich und kritisch zusammengestellt, so daß seine Ausführungen als Richtschnur für die folgenden Berichte dienen werden.

1. Versuche am Menschen: Mogilianski<sup>3)</sup> teilt 15 Versuche über den Einfluß des Alkohols auf den Eiweißstoffwechsel mit. In der überwiegenden Mehrzahl war die Ausscheidung des Stickstoffs unter der Wirkung des Alkohols wesentlich geringer als in der alkoholfreien Zeit. Mogilianski zieht daher den Schluß, daß die Eiweißzersetzung im Organismus verringert worden sei. 2 Versuche, in denen der N-Ansatz von 2,8 g in der Vorperiode auf 4,2 g unter Alkohol (100 ccm täglich), bzw. von 2,4 auf 4,7 g (140 ccm Alkohol) steigt, werden auch von Rosemann als beweiskräftig angesehen. Stammreich<sup>4)</sup>, ein Schüler v. Noordens, hat 3 Versuche angestellt, von denen aber nur der Selbstversuch Stammreichs in Betracht kommt. Dieser läßt eine eiweißsparende Wirkung des Alkohols nicht erkennen. 60,4—70,4 g Alkohol wurden an Stelle von 40 g Fett und 25—50 g Kohlenhydrate aufgenommen. In der Nachperiode war die Stickstoffbilanz sogar so ungünstig, daß eine toxische Nachwirkung angenommen werden könnte. Die beiden anderen Versuche sind vielleicht an ungeeigneten Individuen vorgenommen worden. Die gewonnenen Ergebnisse würden jedoch für eine Wirkung des Alkohols im Sinne einer Eiweißspargung sprechen. Ein anderer Schüler v. Noordens, Miura<sup>5)</sup> stellte 3 Versuche an, von denen zwei aus einer Vorperiode, einer Alkoholperiode, einer Nachperiode und Kontrollperiode bestehen. In der Vorperiode wurde eine bestimmte Nahrung gegeben, in der Alkoholperiode wurden sodann 110 g Kohlenhydrate durch 65 g Alkohol ersetzt, während in der dritten Periode wiederum die Kost der Vorperiode gereicht wurde und in der Kontrollperiode die 110 g Kohlenhydrate ohne Ersatz durch Alkohol weggelassen wurden. In diesen Versuchen zeigt sich nun, daß die Stickstoffbilanz sich unter Alkoholwirkung ungünstiger gestaltet als in der Vorperiode, ja, daß sie sogar einen größeren Eiweißverlust erkennen läßt, als in der Kontrollperiode, in der nur die Kohlenhydrate fehlen.

<sup>1)</sup> K. Krieger, Pflügers Arch. f. d. ges. Physiol. **151**, 479 (1913).

<sup>2)</sup> R. Rosemann, Pflügers Arch. f. d. ges. Physiol. **86**, 307 (1901).

<sup>3)</sup> A. M. Mogilianski, Inaug.-Diss. Petersburg 1889.

<sup>4)</sup> M. Stammreich, Inaug.-Diss. Berlin 1891.

<sup>5)</sup> K. Miura, Zeitschr. f. klin. Med. **20**, 137 (1892).



Tabelle 24.

## I.

## Einnahmen.

Versuchs- tag	Ge- samt N	N von Eiweiß	Fett	Kohlen- hydrate	Alkohol	Wasser	Calorien
1.	7,306	6,786	33,54	325,5	—	1360	1820
2.	7,266	6,786	33,54	325,5	—	2400	1820
3.	7,326	6,786	33,54	325,5	—	2400	1820
4.	7,306	6,786	33,54	325,5	—	2450	1820
5.	7,346	6,786	33,54	325,5	—	2380	1820
6.	7,266	6,786	32,70	215,5	65	2230	1823
7.	7,286	6,786	32,70	215,5	65	2300	1823
8.	7,316	6,786	32,70	215,5	65	2530	1823
9.	7,296	6,786	32,70	215,5	65	2200	1823
10.	7,296	6,786	33,54	325,5	—	2230	1820
11.	7,296	6,786	33,54	325,5	—	2320	1820
12.	7,306	6,786	33,54	325,5	—	2100	1820
13.	7,296	6,786	33,54	325,5	—	2160	1820
14.	7,266	6,786	32,70	215,5	—	2190	1361
15.	7,286	6,786	32,70	215,5	—	2050	1361
16.	7,296	6,786	32,70	215,5	—	2150	1361

## I.

## Ausgaben.

Versuchstag	Urinmenge ccm	Urin-N g	Kot-N g	Gesamt-N g	N-Bilanz
1.	1020	9,996	1,014	11,010	— 3,704
2.	1460	9,361	1,014	10,375	— 3,109
3.	1570	7,728	1,014	8,742	— 1,416
4.	1700	7,186	1,014	8,200	— 0,894
5.	1750	7,909	1,014	7,923	— 0,577
6.	1640	7,760	1,055	8,815	— 1,549
7.	1330	9,236	1,055	10,291	— 3,005
8.	1900	9,204	1,055	10,259	— 2,943
9.	1770	8,623	1,055	9,678	— 2,382
10.	1980	9,591	0,376	9,967	— 2,671
11.	2070	8,114	0,376	8,490	— 1,671
12.	1720	6,742	0,376	7,118	+ 0,188
13.	1620	6,769	0,376	7,145	+ 0,151
14.	1810	8,616	0,413	9,029	— 1,763
15.	2020	8,642	0,413	9,055	— 1,769
16.	1880	9,626	0,413	10,039	— 2,743

In den 2 Selbstversuchen von Strøm<sup>1)</sup> wurde eine recht reichliche Nahrung aufgenommen, was den Caloriengehalt angeht; sie war aber wenigstens im ersten Versuche verhältnismäßig arm an Eiweiß, das noch dazu schlecht ausgenutzt wurde. In beiden Versuchen wurde eine Eiweißsparung durch die aufgenommenen Alkoholmengen von 52 g und 86 g nicht erzielt, eher ließe sich eine toxische Einwirkung aus den Versuchen herauslesen.

Auch in den Versuchen von E. Schmidt<sup>2)</sup> und Schoeneseiffen<sup>3)</sup> war ein günstiger Einfluß des Alkohols nicht nachzuweisen. Im Schmidtschen Versuch, der aus einer Vor-, Alkohol- und Nachperiode bestand, wurden an

<sup>1)</sup> H. Strøm, Inaug.-Diss. Kopenhagen 1894.

<sup>2)</sup> E. Schmidt, Inaug.-Diss. Greifswald 1898.

<sup>3)</sup> Schoeneseiffen, Inaug.-Diss. Greifswald 1899.

3 Tagen 80 g, am 4. Tage 120 g Alkohol zu einer bestimmten Kost zugelegt, mit der in der Vorperiode Stickstoffgleichgewicht erzielt worden war. In dem Versuch von Schoeneseiffen wurde absichtlich eine unzureichende Nahrung gegeben, der 135 g Alkohol zugefügt wurde.

Neumann<sup>1)</sup> stellte einen sehr langdauernden Selbstversuch von 35 Tagen an. In der ersten Periode von 5 Tagen wurde N-Gleichgewicht erzielt, in der zweiten Periode von 4 Tagen wurde die Nahrung durch Verminderung der Fettzufuhr in eine ungenügende verwandelt, wodurch selbstverständlich die N-Ausfuhr anstieg; in der folgenden 10tägigen Periode wurden die fehlenden Calorien durch 100 g Alkohol ersetzt. In den ersten 4 Tagen dieser Periode war die Stickstoffbilanz ungünstiger als in dem zweiten Versuchsabschnitt, während vom 5. Tage an ein Stickstoffansatz eintrat. Deutlicher wurde die Stickstoffersparnis in der vierten Periode, als Alkohol zu genügender Nahrung zugesetzt wurde. Im fünften Versuchsabschnitt kam es infolge verminderter Fettzufuhr wiederum zu Stickstoffverlust, der im sechsten Abschnitt aufgehoben wurde, sobald die fehlenden Calorien durch Fettzulage wieder ergänzt wurden. Neumann zieht aus diesen Versuchen den Schluß, daß der Alkohol wohl im Anfang toxisch gewirkt habe, daß aber bei schneller Gewöhnung eine deutliche Eiweißsparung eingetreten sei.

Rosemann macht zwar gegen die Beweiskraft dieser Versuche einige Einwände, muß aber anerkennen, daß ein weiterer Selbstversuch Neumanns<sup>2)</sup> vollkommen einwandfrei sei. In einer 5tägigen Vorperiode setzte sich Neumann mit einer genügenden Nahrung ins Stickstoffgleichgewicht (112,7 g Eiweiß, 116,5 g Fett, 255 g Kohlenhydrate = 2590 Cal.). In dem zweiten und dritten Versuchsabschnitt wurde Alkohol genommen, und zwar anfangs in kleineren, aber steigenden Mengen (12 Tage), um den Organismus an Alkohol zu gewöhnen, und dann eine gleichbleibende Menge von 100 g täglich. In der dritten Periode wurden 78 g Fett fortgelassen, in der vierten trat Ersatz des Alkohols durch Fett ein. In der zweiten Periode wurde zunächst ein vermehrter N-Ansatz nicht hervorgebracht, wahrscheinlich weil schädigende und sparende Wirkungen sich die Wage hielten, vom 7. Tage an aber erfolgt ein dauernder Stickstoffansatz, der vom 11. bis 18. Tage bei einer Alkoholmenge von 100 g 2,02 g erreichte. Dies beruht auf einer Verminderung des Harnstickstoffs trotz stärkerer Diurese. Dieser Eiweißansatz ließ sich nur auf die Wirkung des Alkohols als Eiweißsparer beziehen. In der dritten Periode, in der Fett fortgelassen wurde, mußte sich zeigen, ob der Alkohol das Fett vollkommen vertreten könne. Es trat ein ganz geringer Stickstoffverlust von 0,21 g N ein, so daß angenommen werden mußte, der Alkohol sei ein weniger guter Eiweißsparer als das Fett. Damit stimmt auch die Beobachtung überein, daß in dem vierten Versuchsabschnitt der Eiweißansatz größer war als in der zweiten Periode.

Tabelle 25.

Einnahmen:

Periode	Eiweiß	Fett	Kohlenhydrate	Alkohol	N	Calorien
1. 5 Tage	112,74	116,5	254,8	—	18,04	2590
2. 1—11 Tage	112,74	116,5	254,8	20—100	18,04	2734—3310
2. 12—18 Tage	112,74	116,5	254,8	100	18,04	3310
3. 7 Tage	112,74	38,3	254,8	100	18,04	2583
4. 6 Tage	112,74	193,3	254,8	—	18,04	3304

<sup>1)</sup> R. O. Neumann, Arch. f. Hyg. **36**, 1 (1899).

<sup>2)</sup> R. O. Neumann, Münch. med. Wochenschr. 1901, S. 1126.

Periode	Ausgaben:			Bilanz
	Kot-N	Harn-N	Gesamt-N	
1. 5 Tage	2,83	15,15	17,98	+ 0,06
2. 1—11 Tage	Gesamt-N-Ausfuhr von 18—16 g allmählich fallend.			
2. 12—18 Tage	2,78	13,24	16,02	+ 2,02
3. 7 Tage	2,76	15,49	18,25	— 0,21
4. 6 „	2,83	12,79	15,62	+ 2,42

Vor diesen zweiten Versuch Neumanns, der einen vollkommenen Beweis für die eiweißsparende Wirkung des Alkohols darstellt, fallen noch die Versuche von Offer<sup>1)</sup>, Atwater und Benedict<sup>2)</sup>, Rosenfeld und Chotzen<sup>3)</sup>, Bjerre<sup>4)</sup> und Clopatt<sup>5)</sup>. Im ersten Versuch, der allerdings von Rosemann wegen seiner Methodik sehr scharf kritisiert wird, kommt Offer zu der Schlußfolgerung, daß die Eiweißersparnis durch Alkohol mindestens ebenso groß sei als durch isodynamie Fettmengen. In einem zweiten Versuch wurde eine ähnliche Anordnung getroffen wie bei Neumann. In der ersten Periode wurde N-Gleichgewicht erzielt, in dem zweiten Versuchsabschnitt (11 Tage) wurden 100 g Alkohol zugelegt, dann folgte wieder eine Periode ohne Alkohol und in

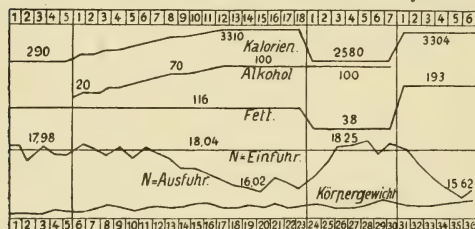


Abb. 21. Wirkung des Alkohols auf den Stoffwechsel nach Neumann.

der vierten Periode wurden die 100 g Alkohol durch 73,3 g Fett ersetzt. Am 1. Tage der Alkoholperiode bestand noch Gleichgewicht, dann trat deutlicher N.-Verlust ein von durchschnittlich 1,1689 g. Am 5. Tage aber war wiederum Stickstoffgleichgewicht vorhanden und in den nächstfolgenden Tagen kommt eine weitere Ei-

weißsparung zum Vorschein, die aber keineswegs dem Caloriengehalt des Alkohols entspricht. In der 3. Periode ist wieder N-Gleichgewicht vorhanden, und in dem 4. Abschnitt wird von Anfang an Eiweiß in erheblichen Mengen gespart. Offer kommt zu der Ansicht, daß der Alkohol wohl Eiweiß sparen könne, aber nicht in demselben Grade wie eine isodynamie Fettmenge, und daß er bei Leuten, die nicht an Alkohol gewöhnt sind, zunächst als Protoplasmagift wirkt. Die Eiweißsparung ist nach Offer bei eiweißreicher Kost größer als bei eiweißarmer.

Sehr eingehende Versuche verdanken wir Atwater und Benedict<sup>6)</sup>, in denen eine Versuchsperson 4 Tage und 4 Nächte in einem Respirationsapparat zubrachte. Außer dem Eiweißstoffwechsel wurde die ausgeatmete Kohlensäure, der abgegebene Wasserdampf und die von der Versuchsperson gebildete Wärmemenge gemessen. Während nun die zuerst veröffentlichten Versuche (1899) ein Ergebnis hatten, aus denen ein bündiger Schluß nicht zu ziehen war, bewiesen die späteren (1902), daß Eiweiß gespart wird (s. S. 336).

<sup>1)</sup> Th. R. Offer, Wien. klin. Wochenschr. 12. Jahrg. Nr. 1. 1899.

<sup>2)</sup> W. O. Atwater u. F. G. Benedict, Bull. Nr. 69. U. S. Departm. of agricult., Office of exp. stat. Washington 1899.

<sup>3)</sup> G. Rosenfeld u. M. Chotzen, Therap. d. Gegenw. Februar 1900. S. 56.

<sup>4)</sup> P. Bjerre, Skand. Archiv f. Physiol. 9, 323 (1899).

<sup>5)</sup> A. Clopatt, Skand. Archiv f. Physiol. 11, 354 (1901).

<sup>6)</sup> W. O. Atwater u. F. G. Benedict, l. c. und Nat. Acad. of Sc. 8, 235. Washington 1902.



In dem Versuch von Rosenfeld-Chatzen, der aus der beigefügten Tabelle ersichtlich ist, ist wohl zweifellos von vornherein eine Eiweißspargung durch den Alkohol eingetreten, die sich bei Steigerung der Gabe von 60 auf 120 g noch erhöht und sich der durch äquivalente Kohlenhydratmengen bedingten als mindestens gleichwertig erwies.

Tabelle 26.

Datum 1897	N-Einfuhr	Zulage	Harn-N	Kot-N	Ges.-N.	Bilanz	N-% erspart
29.—30. IX.	11,728	—	10,65	1,765	12,415	— 0,687	—
30. IX. bis 1. X	11,728	—	10,36	1,765	12,125	— 0,397	—
1.—2. X.	11,728	—	10,915	1,765	12,680	— 0,952	—
Mittel:	11,728	—	10,642	1,765	12,407	— 0,679	—
Alkohol							
2.—3. X.	11,728	60 g	10,52	0,91	11,43	+ 0,298	+ 0,406
3.—4. X.	11,728	60 g	10,304	0,91	11,214	+ 0,514	
4.—5. X.	11,728	120 g	9,58	0,91	10,49	+ 1,238	+ 1,433
5.—6. X.	11,728	120 g	9,19	0,91	10,10	+ 1,628	
Mittel:	11,728	60—120 g	9,899	0,91	10,809	+ 0,919	—
Rohrzucker							
6.—7. X.	11,728	155 g	9,80	1,137	10,937	+ 0,791	— } — 14,4
7.—8. X.	11,728	155 g	9,16	1,137	10,297	+ 1,431	
Mittel:	11,728	155 g	9,48	1,137	10,617	+ 1,111	—

Bjerre, dessen Versuch bereits früher erwähnt wurde, hat neben dem gasförmigen Stoffwechsel auch den Stickstoffwechsel untersucht. Er findet unter der Alkoholwirkung eine im Vergleich zum alkoholfreien Tage vermehrte Stickstoffausscheidung von 1,3 g, während Kohlenhydrate und Fett vor der Verbrennung bewahrt werden (s. Tabelle S. 336).

In dem 36tägigen Versuch von Clopatt wurde 12 Tage lang eine ausreichende Nahrung gegeben, in der zweiten Periode wurden 65,68 g Fett durch die isodynamie Menge Alkohol = 87,04 g ersetzt, in der darauffolgenden 7tägigen Periode wurde auch der Alkohol fortgelassen, während in dem letzten 5tägigen Versuchsabschnitt die Kost der ersten Periode wieder aufgenommen wurde. In der Vorperiode fand mit Ausnahme zweier Tage ein gewisser N-Ansatz, im Mittel 0,94 g täglich, statt. In den ersten 5 Tagen der Alkoholperiode ging im Durchschnitt 1,82 g N zu Verlust, in den folgenden Tagen aber kam es zu zunehmendem Stickstoffansatz, der im Durchschnitt 1,57 g betrug. In den beiden Nachperioden nahm der Stickstoffansatz wieder ab, er betrug in der dritten Periode (bei Außerachtlassung des ersten Tages, der wohl noch unter den Folgen der Alkoholwirkung stand), 0,26 g, in dem vierten Abschnitt 0,49 g N. Clopatt kommt auf Grund dieser Ergebnisse zu einer ähnlichen Folgerung wie Neumann, daß nämlich der Alkohol zunächst einen Eiweißverlust bedingt, dann aber eine eiweißsparende Wirkung ausübt. Einige Fehler in der Berechnung, die Rosemann nachgewiesen hat, ändern kaum etwas an dem Ausfall des Versuchs.

In den beiden Versuchen Rosemanns, von denen der erste eine verhältnismäßig reichliche Nahrung von 3316 Kalorien, der zweite eine unzureichende von 2914 Kalorien aufweist, wurde eine Versuchsanordnung gewählt, die der Miuras ähnelt: Eine Vorperiode bei bestimmter Kost, eine Alkoholperiode, in der ein Teil der Fette und Kohlenhydrate durch 143,5 g Alkohol nicht nur ersetzt wird, sondern der Caloriengehalt der Nahrung sogar etwas größer gestaltet wird, eine Nachperiode mit gleicher Kost wie im Versuchsabschnitt 1, eine Kontrollperiode mit der Kost der Periode 2, aber ohne Alkohol. Das Er-

gebnis ging dahin, daß im zweiten Teil der Alkoholperiode der Alkohol ebenso eiweißsparend gewirkt hat wie die weggelassene Fett- und Kohlenhydratmenge. Im ersten Teil jedoch war eine Schädigung des Eiweißstoffwechsels eingetreten, die bei unzureichender Nahrung des Versuchs Nr. 2 größer ist als bei genügender Nahrung.

Tabelle 27.

I.	Tägl. N-Ansatz	II.	Tägl. N-Ansatz
Vorperiode . . . . . 1—2	Tage + 1,88	Vorperiode . . . . . 1—9	Tage — 0,89
	3—9 „ + 0,93	Alkoholperiode . . . 1—4 „ — 2,09	
Alkoholperiode . . . 1—4 „ + 0,33			5—10 „ — 0,84
	5—14 „ + 0,98	Nachperiode . . . . . 1—5 „ — 0,37	
Nachperiode . . . . . 1—6 „ + 1,05		Kontrollperiode . . . 1—4 „ — 2,37	
Kontrollperiode . . . 1—7 „ — 1,46			

Rosenfeld<sup>1)</sup> im Verein mit Walter und Pringsheim<sup>2)</sup> zeigt in einem „Zulageversuch“, in dem also der Alkohol zu einer gleichmäßigen Kost zugelegt wird, daß eine eiweißsparende Wirkung vom ersten Tage an ohne Rücksicht auf den Eiweiß- oder Caloriengehalt der Nahrung festzustellen ist.

Mendel und Hilditch<sup>3)</sup> stellen ähnliche Versuche an. Sie gebrauchen aber mit Recht die Vorsichtsmaßregel, daß sie den Alkohol (70 g = 500 Cal.) auf 6 Einzelgaben verteilen und nicht auf einmal nehmen lassen. Dies muß in Hinsicht auf die Ansichten Goddards<sup>4)</sup> und die Versuchsergebnisse von Völtz<sup>5)</sup> und Mellanby<sup>6)</sup> als eine sehr berechtigte Abänderung der Methodik anerkannt werden. Nach Goddard wird bei Aufnahme sehr großer Alkoholmengen keineswegs der weitaus größte Teil verbrannt, sondern unter Umständen zu einem erheblichen Teil unverbrannt ausgeschieden. Es ist durchaus möglich, daß dieser Anteil vor der Ausscheidung giftige Wirkungen entfaltet. Diese Ausscheidung des in großen Gaben aufgenommenen Alkohols in unverändertem Zustande steht vielleicht in engem Zusammenhang mit den Tatsachen, die Völtz und Mellanby gefunden haben. Nach letzterem wird in der Zeiteinheit nur eine bestimmte Menge verbrannt, gleichgültig ob die Gabe groß oder klein gewesen ist. Durch Eingabe des Alkohols in refracta dosi kann man die Giftwirkung vermeiden und doch für den Stoffwechsel das Maximum der Wirkung erreichen. Demzufolge sehen auch Mendel und Hilditch bei den Gaben von 70 g keine Schädigung des Eiweißstoffwechsels, sondern nur eine Sparung des Eiweißes.

In Ersatzversuchen, bei denen bestimmte Mengen von Zucker im Betrage von 370 Kal. durch isodynamen Mengen von Alkohol ersetzt werden, weist Hammett<sup>7)</sup> nach, daß eine Änderung der Stickstoffausscheidung nicht eintritt, so daß also die eiweißsparende Wirkung des Zuckers und Alkohols als durchaus gleich erachtet werden muß.

Zwei Versuchsreihen von Krieger<sup>8)</sup> beschäftigen sich mit der Frage, die auch schon Atwater und Benedict in Angriff genommen hatten, nämlich wie sich die Wirkung des Alkohols bei Arbeit gestaltet. Krieger ermittelt in einer 5tägigen Vorperiode die Stickstoffbilanz, dann wird in einer 9tägigen

<sup>1)</sup> G. Rosenfeld, Allg. med. Zentralztg. 1905, Nr. 2; zit. nach Maly's Jb. **35**, 671 (1905).

<sup>2)</sup> J. Pringsheim, Zeitschr. f. diät. Therap. **10**, 274 (1907).

<sup>3)</sup> L. B. Mendel u. W. W. Hilditch, Amer. Journ. of Physiol. **27**, 1 (1910).

<sup>4)</sup> W. H. Goddard, The Lancet **167**, 1132 (1904).

<sup>5)</sup> W. Völtz u. W. Dietrich, Biochem. Zeitschr. **40**, 15 (1912).

<sup>6)</sup> E. Mellanby, In Discussion on the value of alcohol as a therap. agent. Proc. of the roy. soc. of med. **13**, 31 (1920).

<sup>7)</sup> F. Hammett, Journ. of Biol. Chem. **25**, 601 (1916).

<sup>8)</sup> K. Krieger, Arch. f. d. ges. Physiol. **151**, 479 (1913).

Arbeitsperiode (Radfahren) die Stickstoffbilanz als stark negativ gefunden, da die Kost auch für einen nicht arbeitenden Menschen (1855 Kal. = 35 Kal. pro Kilogramm Körpergewicht) kaum ausreichend war. In der nun folgenden 4tägigen Ruheperiode wurde die Bilanz wieder besser. Darauf folgte wiederum eine Arbeitsperiode von 9 Tagen, wobei der Kost 1600 ccm Wein mit 105 g Alkohol zugefügt wurden. Die Stickstoffbilanz ist nunmehr positiv. In der 4tägigen arbeitslosen Nachperiode zeigte die N-Bilanz den gleichen Wert wie in der Zwischenperiode Nr. 3.

Tabelle 28.

	Kost	Stickstoffbilanz in g (Mittelzahlen d. ganzen Periode)
Vorperiode (5 Tage) . . . .	1855 Kal.	— 0,227
I. Arbeitsperiode (9 Tage) .	1855 „	— 1,859
Zwischenperiode (4 Tage) .	1885 „	— 0,493
II. Arbeitsperiode (9 Tage) .	1855 „ + 105 g Alkohol	+ 0,121
Nachperiode (4 Tage) . . .	1855 „	— 0,477

Aus diesen Versuchen folgt zwingend, daß die Spannkraft des Alkohols vom Körper für die Muskelarbeit verwertet wird, ob unmittelbar oder nur mittelbar, läßt Verfasser unentschieden, doch spricht die außerordentlich günstige Gestaltung der Stickstoffbilanz durch den Alkohol für die Wahrscheinlichkeit, daß die Muskeln den Alkohol ebenso verwerten wie die Kohlenhydrate.

**Versuche am hungernden und kranken Menschen.** Versuche am hungernden Menschen wurden zuerst von Romeyn<sup>1)</sup> angestellt, der offenbar von dem Gedanken ausging, daß sich bei diesen die eiweißsparende Wirkung am ehesten zeigen müsse. Romeyn gab seinen Versuchspersonen 48—63 Stunden den Wasser zu trinken, entzog ihnen aber sonst vollkommen die Nahrung. Einige Zeit nach Beginn des Versuches wurde ihnen dann eine bestimmte Menge Alkohol (30—51 ccm mit ungefähr 100 ccm Wasser vermischt) gereicht. Wenn nun auch nach der Alkoholaufnahme keine Zeichen wirklicher Trunkenheit auftraten, so waren bei den Versuchspersonen doch immer Depressionsercheinungen und Brechneigung festzustellen, der in einigen Fällen auch nachgegeben wurde. Trotz mancher Einwände, welche Rosemann gegen die Versuche erhebt, ist doch aus ihnen mit Sicherheit zu entnehmen, daß bei den immerhin erheblichen Alkoholmengen, welche zur Verwendung gelangten, von einer eiweißsparenden Wirkung des Alkohols nicht die Rede sein konnte; allerdings kann auch nicht mit viel mehr Recht von einem toxischen Einfluß gesprochen werden. Rosemann stellte ebenfalls mehrere Versuche an, wobei Rücksicht auf die Ergebnisse der reinen Hungerversuche genommen wurde. In diesen hatte sich gezeigt, daß am Nachmittag des ersten Hungertages die Stickstoffausscheidung im allgemeinen ein gleichmäßiges Absinken zeigt und deshalb für die Ausführung der Alkoholversuche am geeignetsten ist. Die eingenommene Alkoholmenge betrug 50 ccm 96 Vol. % Alkohols.

Tabelle 29.

	Harnmenge	Prozent-N	Gesamt-N	Alkohol ccm
7—9 Uhr vormittags . . . . .	89	0,9492	0,8484	—
9—11 „ „ . . . . .	314	0,4284	1,3452	—
11—1 „ „ . . . . .	420	0,2604	1,0937	—
1—3 „ nachmittags . . . . .	242	0,4592	1,1113	—
3—5 „ „ . . . . .	814	0,1386	1,1282	50
5—7 „ „ . . . . .	94	0,8064	0,7580	—
7—9 „ abends . . . . .	87	0,8288	0,7211	—
9—11 „ „ . . . . .	69	1,1004	0,7593	—

<sup>1)</sup> Romeyn, Onderzoekingen over den invloed van Alkohol op den mensch. Aca-demisch Proefschrift. Nijmegen 1887.



Es ergibt sich also, daß der Alkohol eine geringfügige Steigerung der N-Ausscheidung hervorgebracht hat. Diese Steigerung ist aber nichts für Alkohol Charakteristisches, sondern tritt in Hungerversuchen auch nach Zuckeraufnahme ein.

In Versuchen (von Diakonow<sup>1)</sup> an kranken Menschen, die infolge von Fieber bei mangelnder Nahrungsaufnahme eine stark negative N-Bilanz aufweisen, ist ein deutlicher Einfluß des Alkohols (50 ccm) auf den N-Stoffwechsel nicht zu bemerken. Die Anlage der Versuche läßt auch gar keine Entscheidung darüber zu. Im Versuch von Ott<sup>2)</sup> erhielt ein fiebernder Phthisiker 12 Tage lang eine Nahrung mit einem Kaloriengehalt von 2183, darunter 21,84 g N. Vom 1. bis 4. Tage wurden zu dieser Nahrung 100 g Zucker, vom 5. bis 8. Tage 60 g Alkohol in 117 ccm Kognak zugegeben und vom 9. bis 12. Tage wurden alle Zulagen wieder weggelassen. Der N-Verlust in der Zuckerperiode betrug 0,95 g, in der Alkoholperiode 0,92 g und in der Vergleichsperiode ohne Zucker und ohne Alkohol 4,22 g. Der Alkohol hatte hier bei einem an reichlichen Weingenuß gewöhnten fiebernden Kranken ebenso eiweißsparend gewirkt wie die isodynamie Menge von Kohlenhydraten.

Am Diabetiker hat Hirschfeld<sup>3)</sup> Versuche über eine eiweißsparende Wirkung des Alkohols angestellt. Es wurde anfangs immer ein geringe Schädigung des Eiweißstoffwechsels, dann im weiteren Verlauf unter Umständen eine Besserung erzielt. Nach Benedict und Török<sup>4)</sup> entfaltet der Alkohol bei Diabetikern drei Eigenschaften: Eine Verminderung der Glykosurie (in 3 Versuchen um 8—12 g, in einem Fall um 57 g) und der Acetonurie und eine bessere Schonung des Eiweißbestandes als durch Fette. Das Zurückgehen der Acetonurie erklären Verfasser damit, daß ein Teil des acetonbildenden Fettes durch den nicht acetonbildenden Alkohol ersetzt wird. Die Verminderung der Acetonkörperausscheidung bei kohlenhydratfreier Kost in schweren Fällen von diabetischer Acidosis hatte schon Neubauer<sup>5)</sup> festgestellt, während bei leichteren Formen der Krankheit nur eine geringfügige Verminderung der Acidosekörper eintrat. Bei normalen Personen, bei denen eine kohlenhydratfreie Nahrung mehr oder weniger schwere Acidose zur Folge hatte, wurde, wie auch Neubauer angibt, diese von Alkohol nicht beeinflusst (Higgins, Peabody und Fitz)<sup>6)</sup>.

**Versuche an Tieren.** Fokker<sup>7)</sup> führte bereits 1878 einen Stoffwechselversuch am Hunde aus, der anscheinend eine gleichmäßige Nahrung erhielt und sich im Stickstoffgleichgewicht befand. 7,5—15 ccm Alkohol verminderten die Harnstoffausscheidung um 6—20%. Fokker nimmt deshalb an, daß die eiweißsparende Wirkung des Alkohols auf seine Eigenschaft als kohlenstoffhaltiges Nahrungsmittel und nicht auf seinen pharmakologischen Fähigkeiten beruhe. Stoffwechselversuche, die auch heute noch der Kritik standhalten, wurden von I. Munk<sup>8)</sup> an Hunden ausgeführt, und zwar in der Absicht, zu prüfen, ob verschiedene Alkoholgaben einen abweichenden Einfluß auf den Stoffwechsel erkennen lassen. Munk charakterisierte die Gaben des Alkohols als excitierend (1—1,5 ccm), als deprimierend (2 ccm), als narkotisch, lang dauernd Schlaf hervorrufend (2,5—3 ccm pro Kilogramm Tier).

<sup>1)</sup> D. J. Diakonow, Inaug.-Diss. Petersburg 1890.

<sup>2)</sup> A. Ott, Arch. f. experim. Pathol. u. Pharmacol. **47**, 267 (1902).

<sup>3)</sup> F. Hirschfeld, Berl. klin. Wochenschr. **32**, 95 (1895).

<sup>4)</sup> H. Benedict u. B. Török, Zeitschr. f. klin. Medizin **60**, 329 (1906).

<sup>5)</sup> O. Neubauer, Münch. med. Wochenschr. **53**, 791 (1906).

<sup>6)</sup> R. L. Higgins, F. W. Peabody u. R. Fitz, Journ. of med. research **34**, 263 (1916).

<sup>7)</sup> A. P. Fokker, Ned. Tijdschr. v. Geneesk. Afd. **1**, 125 (1871).

<sup>8)</sup> I. Munk, Arch. f. (Anat. u.) Physiol. 1879, S. 163.

Tabelle 30.

		I.			
Periode	Dauer	Alkohol pro Tag	Harn-N	Kot-N	Gesamt-N
1.	3 Tage.	—	12,2	0,42	12,62
2.	3 „	25 ccm	11,53	0,33	11,86
3.	3 „	—	12,5	0,32	12,82
		II.			
1.	4 Tage.	—	13,29	0,32	13,61
2.	5 „	40 ccm	13,81	0,47	14,28
3.	4 „	—	13,3	0,38	13,68
4.	4 „	50 ccm	14,57	0,42	14,99
5.	4 „	—	13,21	0,39	13,6

Munk zieht aus diesen Versuchen den Schluß, daß kleine Gaben den Eiweißzerfall um 6—7% verringern, während größere ihn steigern. Die gesteigerte Diurese hat in diesen Fällen auf die Mehrausscheidung des Stickstoffs keinen Einfluß. Die kleineren Gaben wirken wie Kohlenhydrate und Fette eiweißsparend, die größeren toxisch wie etwa Phosphor und Arsen.

Auch Chittenden<sup>1)</sup> kommt auf Grund seiner Versuche am Hund zu dem Ergebnis, daß der Alkohol ähnlich einem stickstofffreien Nahrungsstoff, aber wohl in geringerem Maße, eiweißsparend wirke. Die verabreichten Alkoholgaben betragen bis zu 2,5 ccm Alk. abs. pro Kilogramm Tier.

Tabelle 31.

	I. Versuch:			II. Versuch:			III. Versuch:		
	N-Ein- nahme	N-Aus- scheidung	Bilanz	N-Ein- nahme	N-Aus- scheidung	Bilanz	N-Ein- nahme	N-Aus- scheidung	Bilanz
Vorperiode . .	13,79	13,314	+ 0,48	9,56	9,099	+ 0,46	9,52	9,605	— 0,09
Alkoholperiode	13,79	13,595	+ 0,19	9,56	8,936	+ 0,62	9,52	8,834	+ 0,69
Nachperiode .	13,79	13,413	+ 0,38	9,56	9,940	— 0,38	9,52	10,123	— 0,6

Zu dem eigentümlichen Ergebnis, das kleine Alkoholgaben die Stickstoffausscheidung steigern, größere sie dagegen verringern, kommen Donogany und Tibald<sup>2)</sup>. Ob die Versuche infolge mancher Mängel, auf die Rosemann aufmerksam macht, sehr beweiskräftig sind, möge dahingestellt bleiben, immerhin scheinen auch sie für die Möglichkeit einer Eiweißspargung zu sprechen. Salant und Hinkel<sup>3)</sup> fanden an gutgefütterten Hunden von 7—9 kg, daß der Alkohol in Gaben von 50—75 ccm in einer Konzentration von 50—70% eine geringe Abnahme des Gesamtstickstoffs im Urin bewirke. Weiske und Flechsig<sup>4)</sup> haben ihre Versuche am Hammel angestellt und kamen dabei zu dem Ergebnis, daß eine Eiweißspargung nicht vorhanden sei, ja daß sogar im Gegenteil ein toxische Wirkung auf den Eiweißstoffwechsel sichtbar werde. Es erscheint jedoch fraglich, ob der Hammel als Herbivore das geeignete Versuchsobjekt für derartige Stoffwechselversuche mit Alkohol ist. Vielleicht würde auch bei anderen Alkoholmengen und -konzentrationen ein anderes Ergebnis erzielt worden sein. Auf jeden Fall dürften Gaben, die deutlich toxisch wirken, nicht geeignet sein, einwandfreie Ergebnisse über Eiweißspargung zu erzielen.

Auf einem ganz anderen Wege suchte Straßmann<sup>5)</sup> die Frage nach der Stoffwechselwirkung des Alkohols zu lösen. Es wurden zwei Gruppen von

<sup>1)</sup> R. H. Chittenden, Journ. of physiol. **12**, 220 (1891).

<sup>2)</sup> Z. Donogany u. N. Tibald, Ungar. Arch. f. Medizin **3**, 189 (1894), zit. nach Rosemann und Zentralbl. f. Physiol. **9**, 566 (1895).

<sup>3)</sup> W. Salant u. F. C. Hinkel, Journ. of pharmacol. a. exp. therapeut. **1**, 493 (1910).

<sup>4)</sup> H. Weiske u. E. Flechsig, Journ. f. Landwirtschaft. **1886**, S. 153 u. **1889**, S. 327.

<sup>5)</sup> F. Straßmann, Arch. f. d. ges. Physiol. **49**, 315 (1891).

Hunden gleichen Wurfes mit gleichem Futter ernährt. Die eine Gruppe erhielt als Zulage Alkohol zur Kost. Nach dem Tode der Tiere wurde das Gewicht der einzelnen Organe und der Fettgehalt des gesamten Organismus festgestellt. Dabei zeigte sich, daß das Gewicht des reinen Fettes beim Alkoholhund 124,3, beim Kontrolltier 97,5 g betrug. In einem zweiten Versuch war die Fettmenge beim Kontrolltier 138 g, beim „Rohsprit“-Hunde 335 g, beim „Reinsprit“-Hunde 373,5 g. Aus diesen Zahlen wird auf einen Mehransatz von Fett als Folge der Alkoholdarreichung geschlossen, und zwar ist dieser Fettansatz um so größer, je mehr Alkohol die Tiere erhalten hatten. Die Körpergewichtszunahme des Alkoholtieres übertraf nur insoweit die der Vergleichstiere, als es dem vermehrten Fettsatz entsprach.

Beim hungernden Kaninchen vermochten 10 ccm 30% Alkohols (wiederum eine sehr große, sicher toxische Gabe) keine Verzögerung des Glykogenschwundes in der Leber zu bewirken, allerdings auch keine Beschleunigung dieses Vorganges (Salant)<sup>1)</sup>.

Kochmann und Hall<sup>2)</sup> haben die theoretische und praktisch wichtige Frage zu klären versucht, welchen Einfluß der Alkohol auf Lebensdauer und Stoffumsatz des Hungertieres ausübt. Es wurden im ganzen 5 Versuchsreihen am hungernden Kaninchen angestellt, von denen ein Teil als Vergleichstiere diente, ein zweiter 3 ccm und ein dritter 5 ccm 10% Alkohols subcutan eingespritzt erhielten. Die Tiere mit den kleineren Alkoholgaben lebten länger als die Vergleichstiere, die „5 ccm“-Tiere starben schneller.

Tabelle 32.

Kaninchen Nr.	Alkohol-Gabe bzw. Wasser	Lebensdauer in Tagen	anfangs	Körpergewicht Verlust in g und %
19	3 ccm Wasser	12	1800	{ [(700 g = 38,1%)]
				{ 788 g = 43,0%
20	3,0 „ Alkohol 10%	15	1772	{ 820 g = 46,3%
				{ (613 g = 34,7%)
21	3,2 „ „ 10%	15	1975	{ 790 g = 40,0%
				{ (543,5 g = 26,6%)
22	5,0 „ „ 10%	11	1887	{ 822 g = 43,5%
23	5,3 „ „ 10%	11	2022	{ 630 g = 31,2%

Kaninchen Nr.	N-Ausscheidung in g	S-Ausscheidung in g	P-Ausscheidung in g	Urinmenge in ccm
19	8,5136 ((7,5441))	0,7356 ((0,6397))	1,2095 ((1,0920))	555 ((435))
20	12,0243 (8,3045)	1,0215 (0,6617)	1,5875 (1,1423)	550 (390)
21	10,2479 (7,4991)	1,0423 (0,7398)	1,3232 (1,0577)	635 (390)
22	8,1080	0,6520	1,1530	665
23	7,4171	0,5890	1,0939	485

Anmerkung: Die eingeklammerten Zahlen geben den Verlust an Körpergewicht, die N- und S-Ausscheidung am 12. Tage der Inanition an, um einen Vergleich mit dem an diesem Tage gestorbenen normalen Hungertiere zu ermöglichen. Die doppelt eingeklammerten Zahlen bedeuten den Verlust am 11. Tage, dem Todestag, der 5 ccm Alkoholtiere.

Tabelle 33.

Kaninchen	Anfangsgewicht	Gewichtsverlust	Urinmengen	Lebensdauer	
Nr.	g		g	Tage	
24	2422	1112 g = 45,91%	725	26	Kontrollen
25	2306	1130 g = 49,02%	810	19	
26	2342	1237 g = 52,82%	825 (583)	36	
		(36,34)			Alkohol
27	2325	1110 g = 47,74%	740 (705)	29	
		(42,95)			

Anmerkung: Die eingeklammerten Zahlen bedeuten den Gewichtsverlust bzw. die Urinmengen während der ersten 26 Tage der Inanition, der Lebensdauer des Kontrolltieres Nr. 24.

<sup>1)</sup> W. Salant, Journ. of biol. chem. 3, 403 (1907).

<sup>2)</sup> M. Kochmann u. W. Hall, Arch. f. d. ges. Physiol. 127, 280 (1909).



Im ganzen ergibt sich: Die 6 Vergleichstiere mit einem Durchschnittsgewicht von 2174,5 g überlebten den Beginn der Inanition im Mittel um 17½ Tage, die Tiere mit kleineren Alkoholgaben und einem durchschnittlichen Gewicht von 2087 g lebten 21⅓ Tag, sie hatten also ein fast 4 Tage längere Lebensdauer, während die Kaninchen, die die höheren Alkoholgaben empfangen hatten und durchschnittlich 1970,3 g wogen, nur 11 Tage überlebten.

Die Ursache für die lebensverlängernde Wirkung des Alkohols in kleineren Gaben auf hungernde Kaninchen ist, wie sich aus den Untersuchungen der Ausscheidungen ergibt, auf den Umstand zurückzuführen, daß auch beim hungernden Organismus die Eiweißsubstanzen vor der Verbrennung geschützt und der Organismus vor Wasserverlust länger bewahrt bleibt. Auch die Kohlenhydrate und Fette werden geschont, wie die Untersuchung der Organe selbst ergab. Wenn jedoch diese Schonung der organischen Körperbestandteile und des Wasserbestandes die einzige Ursache für die Verlängerung der Lebensdauer der hungernden Tiere gewesen wäre, so hätten sie folgerichtig dann sterben müssen, wenn ihr Körpersubstanzverlust den der Kontrolltiere erreicht hatte. Dies ist aber keineswegs der Fall, da beim Tode der Alkoholtiere der Gesamtverlust an Eiweiß, Wasser und Körpergewicht größer war als der Vergleichstiere. Dies wird analytisch darauf zurückgeführt, daß der Eiweißbestand sehr lebenswichtiger Organe, z. B. Leber und Herz, besonders geschont wird, und dies auf Kosten von Organen, deren Zerfall das Leben weniger bedrohen (quergestreifte Muskulatur). Auch andere Möglichkeiten sind natürlich nicht ausgeschlossen.

In engem Zusammenhang mit dem Stoffwechsel der Eiweißsubstanzen steht der der Phosphorsäure und des Schwefels. Die Angaben darüber sind allerdings so widersprechend, daß nicht allzuviel mit ihnen anzufangen ist. Strübing<sup>1)</sup> fand in Versuchen am Hund und Menschen zunächst eine Verminderung der Phosphorsäureausscheidung, die aber im Depressionsstadium, d. h. bei leicht narkotischer Wirkung über den Ausgangswert anstieg. Da die Nahrung nicht analysiert wurde, ja nicht einmal gleichmäßig war, haben die Versuche nur einen bedingten Wert. Romeyn (l. c.) stellte am hungernden Menschen nach Eingabe von 100 ccm 50% Alkohols eine im Verhältnis zur Stickstoffausfuhr vermehrte Ausscheidung der Phosphorsäure fest und bezieht dies auf einen Zerfall von phosphorhaltigem Material (wahrscheinlich des Nervensystems). Auch Keller (l. c.) und Bjerre (l. c.) kamen zu dem gleichen Ergebnis nämlich, daß die Phosphorsäure im Harn vermehrt ist; doch sind die Versuche nicht beweisend, da Nahrungs- und Kotanalysen fehlen. Chittenden (l. c.) und ebenso Salant und Hinkel (l. c.) fanden bei Verminderung der Eiweißausscheidung auch eine Verminderung der Phosphorsäure (siehe Tabelle 34). In den Versuchen von Donogany und Tibald (l. c.) ging der P<sub>2</sub>O<sub>5</sub>-Stoffwechsel dem des Stickstoffs im allgemeinen parallel. Die Menge des ausgeschiedenen Gesamtschwefels dagegen war nach kleinen und mittleren Gaben vermehrt, nach größeren vermindert. Salant und Hinkel fanden an Hunden mit der Abnahme des Stickstoffs und der Phosphorsäure im Harn auch die Menge des Gesamtschwefels vermindert. Besonders die

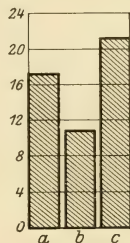


Abb. 22. Graphische Darstellung der Lebensdauer hungernder Kaninchen. Die Ordinate bezeichnet die Lebensdauer in Tagen. a = Vergleichstiere, b = große Gaben von Alkohol, c = kleine Gaben von Alkohol.

<sup>1)</sup> H. Strübing, Arch. f. experim. Pathol. u. Pharmakol. 6, 266 (1876)

Ausscheidung der anorganisch gebundenen Schwefelsäure zeigte sich verringert, während der neutrale Schwefel und die Äthylschwefelsäuren sich als vermehrt erwiesen. Die Versuche von Kochmann und Hall (l. c.) zeigten, daß bei hungernden, unter Alkoholwirkung stehenden Kaninchen die Phosphorsäure allmählich im Verhältnis zum Stickstoff abnimmt. Die Schwefelausscheidung ist bei den Kaninchen mit kleineren Gaben relativ vermehrt, bei größeren vermindert. Bindende Schlüsse auf die Art der Alkoholwirkung lassen sich aus diesen Befunden nicht mit Sicherheit ziehen.

Nicht ganz so schwankend sind die Angaben über die Ausscheidung der **Purinkörper**, insbesondere der Harnsäure. Leber<sup>1)</sup>, Rosemann<sup>2)</sup> und Weiß<sup>3)</sup> kamen in ihren Versuchen am Menschen zu dem Ergebnis, daß der Alkohol die Harnsäureausscheidung nicht wesentlich beeinflusst. Die meisten Forscher aber geben an, daß die Ausfuhr der Harnsäure unter Alkoholwirkung vermehrt sei. Hermann<sup>4)</sup> fand nach sehr großen Gaben (1—2 Flaschen Wein) beim Menschen eine Steigerung der Harnsäure im Urin von 0,670 g auf 0,715 g. Die Versuche sind leider insofern anfechtbar, als die Nahrung weder analysiert noch gleichförmig gestaltet worden war. Aber auch in den gut angelegten Versuchen von Chittenden<sup>5)</sup> am Hund war die Harnsäure trotz Abnahme der N-Ausscheidung vermehrt.

Tabelle 34.

	Versuch II.			Versuch III.		
	N.	Ü.	P <sub>2</sub> O <sub>5</sub>	N.	Ü.	P <sub>2</sub> O <sub>5</sub>
Vorperiode . . . . .	9,10	0,0323	1,181	9,60	0,0228	1,272
Alkoholperiode (1-4 g pr. kg)	8,94	0,0450	1,194	8,83	0,0472	1,146
Nachperiode . . . . .	9,94	0,0271	1,376	10,01	0,0351	1,318

Ähnliche Ergebnisse hatten Donogany und Tibald<sup>6)</sup> am Hund, da sie nach kleinen Gaben des Alkohols (9 ccm) die Harnsäureausscheidung nicht nur absolut, sondern auch im Verhältnis zum vermehrten Stickstoff gesteigert fanden. Nach großen Gaben trat keine Veränderung ein. Nach Herter und Smith<sup>7)</sup> ist die Harnsäure im Urin nach Aufnahme von Whisky nicht wesentlich anders als bei alkoholfreier Kost, wohl aber tritt eine Vermehrung der Harnsäureausscheidung nach dem Genuß von Champagner ein. In Stoffwechselversuchen von 7—21 tägiger Dauer oder in kürzeren Versuchen von 2—3 Tagen, in denen der Urin alle Stunden untersucht wurde, fand Beebe<sup>8)</sup> eine deutliche Vermehrung der ausgeschiedenen Harnsäure bei gleichbleibender Menge des Stickstoffs. Die Harnsäureausfuhr erreicht ihren höchsten Stand 5 Stunden nach der Mahlzeit, bei der Alkohol genossen wurde. Die verabreichten Mengen von Alkohol: 75—80 ccm absoluten Alkohols zweckentsprechend verdünnt oder als alkoholhaltiges Getränk gereicht, sind besonders deshalb sehr groß zu nennen, weil die Versuche an vier sonst abstinenten Personen angestellt wurden. Eine wesentliche Steigerung von 0,654 auf 1,082 g kam in einem Ver-

<sup>1)</sup> H. Leber, Berl. klin. Wochenschr. 1897 S. 956, 984.

<sup>2)</sup> R. Rosemann, Dtsch. med. Wochenschr. 1901, S. 531.

<sup>3)</sup> J. Weiß, Münch. med. Wochenschr. 1901, S. 1048.

<sup>4)</sup> A. Herrmann, Arch. f. klin. Medizin 43, 273 (1888).

<sup>5)</sup> R. H. Chittenden, Journ. of physiol. 12, 220 (1891).

<sup>6)</sup> Z. Donogany u. N. Tibald, Ungar. Arch. f. Med. 3, 189 (1894); zit. nach Rosemann, und Zentralbl. f. Physiol. 9, 566 (1895).

<sup>7)</sup> Herter u. Smith, New York med. Journ. 55, 617 (1892), zit. nach Rosenfeld, G., Der Einfluß des Alkohols auf den Organismus. Wiesbaden 1901.

<sup>8)</sup> S. P. Beebe, Amer. journ. of physiol. 12, 13 (1904).

such von Rosenfeld bei einer Versuchsperson zustande, die bei gemischter, aber nicht gleichmäßiger Kost 750 ccm Bier zu sich nahm. In dem schon angeführten Versuch von Rosenfeld - Chotzen (l. c.) zeigte sich die Harnsäureausscheidung um 14% vermehrt, und in einem späteren Versuch mit Walter und Pringsheim (l. c.) war das gleiche Verhalten der Harnsäureausscheidung bei Verminderung der Stickstoffausfuhr festzustellen.

Tabelle 35.

Vorperiode . . . . .	506	} Mittel 503
	502	
	502	
Alkohol 60 g . . . . .	555	} 574 = 114% der Vorperiode
	576	
„ 120 g . . . . .	572	
	594	
Zuckerperiode . . . . .	525	} 507
	489	

Zur Erklärung wurde ein vermehrter Zerfall von nucleinhaltigem Körpermaterial angenommen. Bartoletti<sup>1)</sup> kam in seinen Versuchen am Menschen zu dem klinisch beachtenswerten Ergebnis, daß zwar beim Gesunden die Harnsäureausscheidung durch den Alkohol vermehrt werde, aber beim Gichtiker eine gewaltige Einschränkung erfahre. Letzteres steht in Übereinstimmung mit Angaben von Leber (l. c.).

Landau<sup>2)</sup> gab seinen Versuchspersonen eine gleichmäßige Kost, die als purinfrei gelten konnte. Jeder der 20—30tägigen Versuche bestand aus einer Vorperiode, einer Alkohol- und Nachperiode. Die erste und zweite zerfielen wiederum in zwei Abschnitte, indem zum Teil salzsaures Hypoxanthin oder nucleinsaures Natrium eingeführt wurde. Bei purinfreier Kost bedingte die Einnahme von 150 ccm 56% Alkohols = 84 ccm absoluten Alkohols in 5 von 7 Versuchen eine Zunahme der im Stoffwechsel entstehenden, sog. endogenen Harnsäure um 9,3—46,8%, während die exogene Harnsäure bei Eingabe von Hypoxanthin und Nucleinsäure vermindert gefunden wurde.

Landau bezieht den letzteren Befund auf eine Unfähigkeit der Nieren, unter Alkoholwirkung die eingeführte Harnsäure auszuschcheiden, die Vermehrung der endogenen Harnsäureausscheidung wird auf eine vermehrte Bildung durch toxischen Zerfall nucleinhaltigen Materials, nicht aber auf eine Verringerung des Abbaues der endogenen Harnsäure infolge Hemmung des urikolytischen Fermentes bezogen. Es ist in diesen Versuchen nicht leicht verständlich, warum die Niere die endogene Harnsäure auszuschcheiden vermag, für die exogene aber schwerer durchlässig oder sekretionsfähig ist. Krieger<sup>3)</sup> hat auch in der Tat einen Unterschied in der Wirkung des Alkohols auf die Ausscheidung der endogenen und exogenen Harnsäure in einem Selbstversuch nicht finden können. Beide Anteile erweisen sich vielmehr als vermehrt. Zur Erklärung für die beobachteten Befunde wird angenommen, daß die endogene Harnsäure infolge gesteigerter Bildung durch Schädigung der Körperzellen und infolge Hemmung der Urikolyse vermehrt werde, die exogene aber durch die Schädigung des urikolytischen Fermentes nicht abgebaut würde. Auch

<sup>1)</sup> C. Bartoletti, Riv. crit. di clin. med. 8, 23 (1907), zit. nach Malys Jahresber. d. Tierchemie 37, 590 (1907).

<sup>2)</sup> A. Landau, Dtsch. Arch. f. klin. Med. 95, 280 (1909).

<sup>3)</sup> K. Krieger, Arch. f. d. ges. Physiol. 165, 479 (1916).



nach Mendel und Hilditch<sup>1)</sup> weist sowohl die exogen wie endogen entstandene Harnsäure bei Hunden eine Steigerung auf. Amato<sup>2)</sup> hat neuerdings unter Berücksichtigung der Gabengröße den Einfluß auf die Ausscheidung der Kreatinkörper untersucht. Kleine Gaben haben keine sichtbare Wirkung (1 ccm pro Kilogramm Tier). Dosen von 2 ccm erzeugen zunächst eine Verminderung der Stickstoffausscheidung und der Kreatinkörper, während Gaben von 3,5—5 ccm die Ausscheidung des Stickstoffs vermehren, die der Kreatinkörper aber vermindern.

Zusammenfassend kann man über die Stoffwechselwirkung des Alkohols sagen, 1. daß der Alkohol an Stelle von Kohlenhydraten und Fetten verbrannt wird und diese infolgedessen vor der Oxydation schützt; 2. daß er Eiweiß wie eine isodyname Menge von Kohlenhydrat und Fett spart, vorausgesetzt, daß die Versuchspersonen an die gereichten Alkoholmengen gewöhnt sind; 3. daß die Phosphorsäure- und Schwefelausscheidung im wesentlichen mit der Stickstoffausscheidung parallel geht; 4. daß er bei hungernden Tieren lebensverlängernd wirken kann; 5. daß er die Harnsäureausscheidung (sowohl der endogenen wie exogenen) vermehrt<sup>3)</sup>.

In einem gewissen Zusammenhang mit den Stoffwechselversuchen können die Ergebnisse der Untersuchungen von Simanowsky und Schoumoff<sup>4)</sup> gebracht werden. Sie fanden, daß die Oxydation des Benzols zu Phenol unter Alkoholwirkung quantitativ vermindert ist, wie die Urinalysen zeigten. So schied ein Kaninchen von 2320 g nach Einnahme von 1 g Benzol ohne Alkohol 0,1898 g Phenol aus. Nach gleichzeitiger Eingabe von 0,3 g Alkohol pro Kilogramm Tier 0,1346, nach Darreichung von 1,7 g Alkohol 0,1192 g und nach 3,4 g Alkohol sogar nur 0,0845 g Phenol aus. Ein 10 kg schwerer Hund schied nach 1,0 g Benzol 0,1595 g Phenol aus, unter der Einwirkung von 2 g Alkohol pro Kilogramm Tier 0,0772 g. Beim Menschen sank die Ausscheidung von Phenol von 0,8205 g nach Eingabe von leichtberauschenden Dosen von Alkohol (2 g pro Kilogramm) auf 0,3301 g Phenol. Die Wirkung beruht nach Ansicht der Verfasser zum Teil auf einer direkten Hemmung der oxydativen Vorgänge im Protoplasma, zum Teil darauf, daß der Alkohol zu seiner eigenen Oxydation den Sauerstoff mit Beschlag belegt und so andere Substanzen vor der Oxydation schützt. Es würde dies ein gleicher Vorgang sein wie bei der Schonung der Kohlenhydrate und Fette unter Wirkung des Alkohols.

**Wirkung auf den Wärmehaushalt.** Die Wirkung des Alkohols auf den Wärmehaushalt unterscheidet sich von der einer jeden anderen Substanz in einem wesentlichen Punkt. Gleichgültig ob diese Substanz die Eigenwärme erhöht oder erniedrigt, sie ändert immer nur die Mechanismen der Wärmebildung und -abgabe und die Regulation. Der Alkohol aber hat neben derartigen Wirkungen noch die Eigenschaft, daß er selbst im Körper oxydiert wird und infolgedessen unmittelbar Wärme liefert. Einen wie großen Anteil der Alkohol an der gesamten Verbrennung des Organismus besitzt, geht aus den Berechnungen

<sup>1)</sup> L. B. Mendel u. W. W. Hilditch, Amer. journ. of physiol. **27**, 1 (1910).

<sup>2)</sup> A. Amato, Ann. di clin. med. **10**, 43 (1920).

<sup>3)</sup> Die Frage, ob Alkohol als Nahrungsmittel bezeichnet werden kann, ist je nach dem Standpunkt der einzelnen Verfasser eine recht verschiedene gewesen. Es ist ziemlich müßig, eine derartige Frage zu stellen und willkürlich Unterschiede zwischen den Nahrungsstoffen und Alkohol bezüglich der Verwertung im Organismus zu konstruieren. Aus diesem Grunde sind die Arbeiten von Kassowitz (M. Kassowitz, Therap. Monatshefte. 1908, S. 285 u. 355), der sich auf die Versuche von Chauveau (l. c.) stützt, hier nicht besprochen worden.

<sup>4)</sup> N. Simanowsky u. C. Schoumoff, Arch. f. d. ges. Physiol. **33**, 251 (1884).

und Versuchen von Völtz und Dietrich<sup>1)</sup> sowie Mellanby<sup>2)</sup> hervor. Völtz und Dietrich gaben ihren Versuchshunden 2 ccm Äthylalkohol pro Kilogramm auf einmal. Aus der im Harn und in der Atmung ausgeschiedenen und im Tiere nach dem Tode wiedergefundenen Alkoholmenge, die von der eingegebenen abgezogen wird, ergibt sich, daß in 10 Stunden pro Kilogramm und Stunde 0,14 ccm Alkohol = 0,8 Kal., in 15 Stunden 0,12 ccm = 0,7 Kal. im tierischen Organismus oxydiert werden, und daß der Alkohol in 20 Stunden vollkommen verbrannt ist. Unter sämtlichen im tierischen Organismus abgebauten Nährstoffen ist der Alkohol zu rund 42% bei 10stündigen Versuchen, zu 35% bei 15stündigen Versuchen beteiligt. Zu fast ganz gleichen Zahlen (40%) kommt neuerdings Mellanby. Wenn einem 13,5 kg schweren Hund 250 ccm 20% Alkohols in den Magen eingegeben werden, so ist nach 20 Stunden nichts mehr im Blute nachweisbar. Mellanby nimmt an, daß der Alkohol in dieser Zeit vollkommen oxydiert ist, ohne es übrigens besonders zu beweisen. Dies entspricht einer Verbrennung von 2,5 ccm in der Stunde. Bei einem 70 kg schweren Menschen, der 171 ccm Alkohol bekam, werden in 3 Stunden 10 ccm oxydiert, wobei 54 Kal. in der Stunde = 1300 Kal. am Tage gebildet werden oder 40% des gesamten Kalorienbedarfs gedeckt werden. Es ist dabei für die Oxydation in der Zeiteinheit gleichgültig, ob große Mengen auf einmal oder kleinere dauernd gegeben werden. Ein Hund erhielt 20, 30, 50 und 55 ccm Alkohol. Der Betrag des oxydierten Alkohols in der Zeiteinheit war stets der gleiche, obwohl 20 ccm eine geringe, 55 ccm eine stark toxische Wirkung ausüben. Um das Maximum der Oxydation zu erreichen, ist beim Menschen eine Menge von 10 ccm Alkohol in der Stunde aufzunehmen notwendig, ohne daß toxische Wirkung als unerwünschte Nebengabe herbeigeführt würden. Man wird Mellanby beistimmen müssen, daß das Maximum der Verbrennung durch fortgesetzte kleine Gaben erzielt wird. Ob dasselbe erreicht werden kann, wenn auf einmal eine größere Gabe gegeben wird, erscheint doch immerhin etwas fraglich, sofern die Versuche von Goddard<sup>3)</sup> einwandfrei sind, der behauptet, daß toxische Mengen des Alkohols nicht vollständig verbrannt, sondern zu einem erheblichen Teil unverändert ausgeschieden werden.

Da wir wissen, daß durch die Verbrennung des Alkohols die stickstofffreien Körperbestandteile in demselben Grade vor der Oxydation geschützt werden, so wird die Menge der gebildeten Wärme unter Alkoholwirkung sich nicht wesentlich verändern können. Von dieser Seite also wäre kein unmittelbarer Einfluß auf den Wärmehaushalt zu erwarten. Trotzdem ist aber eine derartige Wirkung zweifellos vorhanden. Das grösste Mittel, um derartige Einflüsse zu erkennen, ist die Feststellung der Körperwärme. Sie kann sich allerdings nur ändern, wenn ein Mißverhältnis zwischen Wärmebildung und -abgabe vorhanden ist. Der einfachen Thermometrie würden also alle jene Schwankungen des Wärmehaushalts entgehen, bei denen Wärmebildung und -abgabe sich gleichsinnig in demselben Ausmaße verändern. Einen tieferen Einblick in den Wärmehaushalt erhalten wir schon dadurch, daß durch gleichzeitige Messungen der Haut- und Mastdarmtemperatur entgegengesetzte oder wenigstens nicht gleichmäßige Veränderungen festgestellt werden. In der Tat ist für den Alkohol gezeigt worden, daß, während die Rectumtemperatur abfällt, die Hauttemperatur gleichbleiben kann, ja vielleicht zeitweise steigt. In früheren

<sup>1)</sup> W. Völtz u. W. Dietrich, *Biochem. Zeitschr.* **40**, 15 (1912).

<sup>2)</sup> E. Mellanby, In Discussion on the value of alcohol as a therap. agent. *Proc. roy. soc. of med.* **13**, 31 (1920).

<sup>3)</sup> W. H. Goddard, *The Lancet* **167**, 1132 (1904).

Abschnitten ist auseinandergesetzt worden, daß der Alkohol selbst in sehr kleinen Mengen eine Erweiterung der Hautgefäße hervorruft. Demzufolge muß das wärmere Blut aus dem Körperinnern in die Peripherie abfließen. So sind auch, wenigstens teilweise, gewisse Widersprüche in den Angaben zu erklären. Rabow<sup>1)</sup> fand beispielsweise ganz geringe Temperatursteigerungen in der Achselhöhle, andere, und zwar die Mehrzahl der Forscher einen Abfall der Rectaltemperatur. Im einzelnen sind folgende Angaben vorhanden:

Duméril und Demarquai<sup>2)</sup> scheinen die ersten Messungen vorgenommen zu haben. Sie fanden nach narkotischen Gaben beim Hund einen Temperaturabfall von 2,3° bis 9,6° C. 3 Stunden nach der Eingabe des Alkohols. Lallemand und Perrin<sup>3)</sup> kamen zu demselben Ergebnis, aber auch bei ihnen waren die Gaben so hoch, 90—300 ccm 21proz. Alkohols per os oder 40 ccm 60proz. Alkohols intravenös, daß alle Tiere mit einer Ausnahme starben. Lichtenfels und Fröhlich<sup>4)</sup> fanden schon 15 Minuten nach Eingabe des Alkohols eine durchschnittliche Verminderung der Eigenwärme des Menschen um 0,43°. In drei Versuchen von Duchek<sup>5)</sup> war angeblich ein Ansteigen der Temperatur festgestellt worden. Jakobi<sup>6)</sup> gab Tauben, Kaninchen und Hunden Alkoholgaben, die den Tod der Tiere innerhalb weniger Stunden herbeiführten. Mit fortschreitender Betäubung trat bei Tauben und Kaninchen ein Temperaturabfall ein, während bei Hunden die Injektion von 20, 40 und 60proz. Alkohol stets ein geringes Steigen bedingte. Es entzieht sich natürlich vollkommen der Kenntnis, ob diese Temperatursteigerung durch den Alkohol selbst erzeugt ist oder sekundär veranlaßt worden ist. Tscheschischin<sup>7)</sup> sah nach Darreichung von 10 ccm 8proz. Alkohols per os, also einer noch mäßigen Gabe, beim Kaninchen ein Sinken der Temperatur von 39,2 auf 37,2°. Ringer und Rickards<sup>8)</sup> fanden beim Menschen nach mäßigen Gaben einen unbedeutenden Temperaturabfall, bei zwei Potatoren auf die gleiche Gabe von einer Unze = 31 g Brandy keine Wirkung. Bei Einverleibung toxischer Gaben wurde der Temperaturabfall bedeutender (etwa 1°), bei Fieberkranken war nur ein geringes Sinken wahrzunehmen. Godfrin<sup>9)</sup> stellte bei sich selbst nach 150 g Branntwein ein Absinken der Rectaltemperatur um 1,2° fest, bei einer anderen Person nach dreimal 50 ccm um 0,5°. Nach Neumann<sup>10)</sup> ist die Temperatursenkung von der Gabengröße und von der Gewöhnung abhängig. Die letztere verminderte die Wirkung auf die Eigenwärme. Versuche am Kaninchen zeigten nach 3—10 g 85proz. Alkohols einen Temperaturabfall. Zu gleichen Ergebnissen kommt Zimmerberg<sup>11)</sup> am gesunden und fiebernden Hunde, dem er die große Gabe von 120 ccm 40proz. Alkohols eingibt. Bouvier<sup>12)</sup> stellte fest, daß nach Verabreichung von weniger als 1 ccm 86proz. Alkohols bei Hunden und Kaninchen keine Änderung der Eigenwärme eintritt. Nach 2 ccm zeigte sich ein Abfall

<sup>1)</sup> S. Rabow, Berl. klin. Wochenschr. 22, 257 (1871).

<sup>2)</sup> A. Duméril u. Demarquay; zit. nach Mainzer.

<sup>3)</sup> L. Lallemand u. M. Perrin, Paris 1860, zit. nach M. Mainzer, Inaug.-Diss. Bonn 1870.

<sup>4)</sup> Lichtenfels u. Fröhlich, Acad. d. Wiss. Wien. Math.-Naturw. Kl. 3, 113 (1852), zit. nach Mainzer.

<sup>5)</sup> Duchek, Prager Vierteljahrsschr. 3, 104 (1853), zit. nach Mainzer.

<sup>6)</sup> W. Jakobi, Inaug.-Diss. Marburg 1857.

<sup>7)</sup> Tscheschischin, zit. nach Mainzer.

<sup>8)</sup> S. Ringer u. W. Rickards, Lancet 1866, S. 208.

<sup>9)</sup> A. Godfrin, De l'alcool. Paris 1869.

<sup>10)</sup> E. A. O. Neumann, Inaug.-Diss. Königsberg 1869.

<sup>11)</sup> H. Zimmerberg, Inaug.-Diss. Dorpat 1869.

<sup>12)</sup> C. Bouvier, Pharmakologische Studien über den Alkohol. Berlin 1872.



um 0,5—0,9°. Auch beim Menschen wurde nach 20 ccm Kognak oder  $\frac{1}{2}$  Flasche Wein eine Temperaturerniedrigung um 0,3—0,4° beobachtet. Nach größeren Gaben (5—10 ccm Alkohol bei Kaninchen und 25 ccm bei Hunden) betrug die Senkung 2—4°. Nach tödlichen Gaben (25 ccm beim Kaninchen und 100 ccm beim Hund) war die gleiche Wirkung festzustellen. Bei fiebernden Hunden vermochten 4—5 ccm einen Temperaturabfall hervorzurufen. Die Versuche von Bouvier bei Tieren mit durchschnittenem Halsmark haben für die Frage des Wärmehaushalts keine Bedeutung. In Selbstversuchen stellte Bouvier schließlich fest, daß 80 ccm 86proz. Alkohols eine Erniedrigung der Eigenwärme um 0,6°, 50 ccm um 0,4°, 40 ccm um 0,25° und 25 ccm um 0,2° bedingen. Obernier<sup>1)</sup> hält die Gaben des Alkohols, die Bouvier verabreicht hatte, für zu groß und kommt auf Grund eigener Versuche zu dem Ergebnis, daß die Körpertemperatur unter kleinen Gaben unverändert bleibt. Auch Mainzer<sup>2)</sup> kann bei sich selbst nach 15, 40, 50, 75 und 80 ccm 98proz. Alkohols keine wesentliche Änderung der Eigenwärme feststellen. Bei einer anderen Versuchsperson betrug die Senkung der Temperatur im Rectum 0,4°. Auch Parkes und Wollowicz<sup>3)</sup> sahen nach 285 ccm 11proz. Alkohols keine Temperaturerniedrigung. Im Gegensatz zu fast allen anderen Untersuchern kam Rabow (l. c.) am Menschen zu dem Ergebnis, daß geringe Mengen Alkohols (2—3 Eßlöffel Wein oder Schnaps) die Eigenwärme um 0,2—0,7° steigern. Gegen diese Versuche sind von Bouvier und Daub eine Reihe Einwände gemacht worden, die zum Teil zutreffend sein mögen. Andererseits ist nicht zu verkennen, daß, da die Messungen in der Achselhöhle vorgenommen sind, anfangs tatsächlich eine Steigerung der Hauttemperatur vorhanden war. Nach Riegel<sup>4)</sup> tritt meistens ein geringer Temperaturabfall ein, der bei jüngeren nicht an Alkohol gewöhnten Personen ein höheres Maß erreicht als bei Alkoholgewöhnten, bei denen entweder kein oder nur ein geringer Temperaturabfall zu bemerken ist. Bei Fiebernden war fast das Gleiche festzustellen. Lewin<sup>5)</sup> fand bei Kaninchen nach 6 ccm 96proz. Alkohols einen Temperaturabfall von 0,8° in  $1\frac{1}{2}$  Stunde, nach 10 ccm von 1,6° in  $3\frac{1}{2}$  Stunde, nach 12 ccm von 2,4° in 2—4 $\frac{1}{2}$  Stunde. Auch bei einem fiebernden Kranken trat nach 36 ccm Kognak ein Abfall von 40,2° auf 38,8° ein. Das Gleiche war bei fiebernden Tieren festzustellen. Nach Grebe<sup>6)</sup> wird auch beim fiebernden Pferd eine Temperatursenkung gefunden. Beim Menschen stellte Dumouly<sup>7)</sup> nach verhältnismäßig kleinen Gaben von 13—20 g eine Abnahme der Rectaltemperatur um einige Zehntel fest. Ähnliches konnte er bei Hunden beobachten. Schließlich seien noch die Versuche von Jungbluth<sup>8)</sup> am fiebernden Tier erwähnt, der ebenfalls einen Temperaturabfall von 1—2° nach 5—8 ccm Alkohol absol. feststellen konnte. Laitinen<sup>9)</sup> fand ungefähr das Gleiche.

Aus allen diesen Versuchen ergibt sich also, daß der Alkohol in mäßigen Gaben beim Menschen und Tier die Rectaltemperatur nur wenig beeinflusst, höchstens aber um einige Zehntel senkt; in großen narkotischen Gaben dagegen einen starken Temperaturabfall um 1, 2 und mehr Grad erzeugt. Ein Anti-

<sup>1)</sup> F. Obernier, Arch. f. (Anat. u.) Physiol. 1869, S. 494.

<sup>2)</sup> M. Mainzer, Inaug.-Diss. Bonn 1870.

<sup>3)</sup> E. A. Parkes u. C. C. Wollowicz, Glasgow med. Journ. 1871, S. 241.

<sup>4)</sup> F. Riegel, Dtsch. Arch. f. klin. Med. **12**, 79 (1873).

<sup>5)</sup> L. Lewin, Dtsch. Arch. f. klin. Med. **16**, 564 (1875).

<sup>6)</sup> L. Grebe, Berl. klin. Wochenschr. **45**, 666 (1879).

<sup>7)</sup> M. Dumouly, Thèse de Paris 1880.

<sup>8)</sup> G. Jungbluth, Inaug.-Diss. Bonn 1903.

<sup>9)</sup> T. Laitinen, Act. Soc. scient. fennic. **29**, Nr. 7. Jena 1900.

pyreticum ist der Alkohol aber nicht, da er nur in toxischen Gaben erheblichen Temperaturabfall hervorbringt.

So gering diese Temperatursenkung auch sein mag, so zeigt sie doch, daß unter dem Einfluß des Alkohols eine Änderung im Wärmehaushalt des Organismus vor sich geht, die durch kalorimetrische Versuche aufgeklärt werden kann. Die älteren Forscher glaubten, daß der Temperaturabfall auf einer Hemmung der Oxydation durch den Alkohol zurückzuführen sei. Diese Ansicht ist mit Recht verlassen worden, da sie mit den genauen Stoffwechseluntersuchungen einerseits und mit unseren Anschauungen vom Wärmehaushalt andererseits nicht mehr im Einklang steht. Nur v. Wendt<sup>1)</sup> scheint sich bis zu einem gewissen Grade noch der früheren Anschauung anzuschließen, indem er dem Alkohol schon in Gaben von 30 ccm beim Menschen, wenigstens anfangs, eine oxydationshemmende Wirkung zuspricht. Lewis<sup>2)</sup>, sowie Harnack und Laible<sup>3)</sup> haben eingehende kalorimetrische Untersuchungen angestellt. Lewis zeigt in Versuchen am Kaninchen, daß die Wärmeabgabe unter der Wirkung des Alkohols wesentlich ansteigt, daß aber auch die Wärmeproduktion sich vermehrt. Da die Temperatur fällt, so überragt allerdings die Wärmeabgabe die -bildung. Harnack und Laible fanden zwar in gleicher Weise an Kaninchen und Hunden eine vermehrte Wärmeabgabe, aber eine Verminderung der Wärmebildung, wodurch natürlich ein ziemlich kräftiger Temperaturabfall erreicht wird. Dies allerdings nur bei Gaben von 5 und 8 ccm absoluten Alkohols. Bei Gaben von 2 ccm ist die Wärmeproduktion ebenfalls gesteigert, aber offenbar wie bei Lewis nicht in demselben Maße wie die Wärmeabgabe. Die Versuchsergebnisse von Harnack und Laible, sowie von Lewis stehen also durchaus miteinander im Einklang. Ein ziemlich wechselndes Verhalten stellte Reichert<sup>4)</sup> fest, wie sich aus der beifolgenden Tabelle ergibt. Immerhin lassen sich auch diese Versuche am Hunde mit denen Lewis und Harnacks und Laibles in Einklang bringen.

Tabelle 36.

Versuch Nr.	Dose pro kg in ccm	Mittlere Verminderung bzw. Vermehrung der Wärme- produktion in %	Maximale Abweichungen der Körpertemperatur
1	1,25	+ 22,8	+ 0,40°
2	2,50	+ 15,6	— 0,80°
3	2,50	+ 8,6	— 0,55°
14	2,50	+ 16,0	— 1,20°
18	5,00	+ 4,9	— 0,85°
4	2,50	— 27,9	— 0,55°
5	2,50	— 17,9	— 1,23°
6	5,00	— 24,5	— 2,30°
7	1,25	— 3,8	— 0,20°
8	2,50	— 23,9	— 1,10°
9	2,50	— 27,1	— 0,70°
10	5,00	— 5,2	— 1,10°
11	5,00	— 4,9	— 0,90°
12	5,00	— 23,8	— 1,25°
13	2,50	— 14,5	— 0,99°
15	2,50	— 11,2	— 0,75°
16	2,50	— 2,4	— 0,60°
17	5,00	— 42,7	— 2,23°

<sup>1)</sup> G. v. Wendt, Skand. Archiv f. Physiol. 19, 171 (1907).

<sup>2)</sup> W. B. Lewis, Journ. of mental Sc., April 1880, S. 20.

<sup>3)</sup> E. Harnack u. J. Laible, Arch. internat. de Pharmacod. et de Thérap. 15, 371 (1905).

<sup>4)</sup> E. T. Reichert, Therap. gaz. 1890, S. 15.

Die primäre Wirkung des Alkohols, die die ganze Veränderung des Wärmehaushalts veranlaßt, ist sicherlich die Erweiterung der Hautgefäße, die selbst bei sehr kleinen Gaben von Alkohol auftritt und zu einer vermehrten Wärmeabgabe durch Strahlung führen muß. Auch die Vergrößerung des Atemvolumens wird einen Wärmeverlust zur Folge haben. Dieser vergrößerten Wärmeabgabe steht, wenn die Temperatur gleich bleibt, eine ebenso große Steigerung der Wärmebildung gegenüber. Die Wärmeregulation durch vermehrte Wärmebildung wäre dann eine vollkommene. In den meisten Fällen aber genügt die Wärmebildung nicht ganz, denn die Temperatur fällt. Es müssen infolgedessen gewisse Regulationsmechanismen, zentral oder peripher, durch den Alkohol schon geschädigt sein. Daß sie aber auch bei mittleren Alkoholgaben noch in Tätigkeit sind, geht aus den Versuchen von Lewis hervor, der eine Zunahme der Wärmeproduktion ebenso wie Harnack feststellen konnte. Bei größeren Gaben des Alkohols werden die Regulationseinrichtungen schon so stark gelähmt — Narkose des Zentrums, zentrale Lähmung der Muskulatur, der Hauptstätte der Wärmeproduktion — daß auch die Wärmebildung absinkt (Harnack und Laible, Rumpf<sup>1)</sup>. Lussana<sup>2)</sup>, der auf Grund seiner Versuche zu dem Ergebnis kommt, daß Abkühlung den Tonus der Muskulatur auf dem Wege eines spinalen Reflexes erhöht, was zu vermehrter Wärmebildung führt, ist der Ansicht, daß Alkohol diesen Reflex unterdrückt. Der Ausfall dieses Reflexes und die Unmöglichkeit des Organismus, unter Alkoholeinwirkung durch Gefäßkontraktion Wärme zu sparen, sind nach Lussana die Ursachen des Wärmeverlustes.

Die eben geschilderten Verhältnisse machen, wie mit Recht allseitig angenommen wird, die Beobachtung verständlich, daß Menschen, die unter der Wirkung berauschender Alkoholgaben stehen, außerordentlich leicht dem Erfrierungstode anheimfallen, da sie vermehrt Wärme abgeben und in der Narkose auch weniger produzieren. Ebenso bekannt ist es, daß unter der Wirkung des Alkohols Stehende auch leichter einem Hitzschlage anheimfallen. Auch hier werden die Regulationsmechanismen durch den Alkohol gestört, so daß sehr leicht eine Überhitzung des Körpers auftreten kann. Allerdings sind die Verhältnisse hier verwickelter als wie beim Erfrierungstod unter der Einwirkung des Alkohols.

Im Zusammenhang mit dem Wärmehaushalt steht die Wasserabgabe durch die Haut auf dem Wege der Perspiratio insensibilis und der Schweißsekretion. Man müßte annehmen, daß infolge der Erweiterung der Hautgefäße auch die Wasserabgabe gesteigert sei. Therapeutisch wird in der Tat ein warmes, stark alkoholartiges Getränk oft genug angewandt, um eine vermehrte Schweißsekretion anzuregen. Die experimentellen Untersuchungen haben jedoch auch hier kein einheitliches Ergebnis gezeigt. Wershoven<sup>3)</sup> konnte zwar nach Aufnahme von Wasser eine Vergrößerung der Wasserabgabe beobachten, aber nach Einverleibung von gleichen Mengen Flüssigkeit mit 35 ccm Alkohol war wiederum eine Abnahme festzustellen. Bodländer<sup>4)</sup> zeigte, daß die Verhältnisse offenbar sehr verwickelte sind, so daß zwar meistens in Bestätigung der Wershovenschen Untersuchungen eine Abnahme, in manchen Fällen aber doch eine Steigerung der Wassergabe durch die Haut festzustellen war. Verdünnter Alkohol, Kognak und Bier hatten die gleiche Wirkung. Dow-

<sup>1)</sup> Th. Rumpf, Arch. f. d. ges. Physiol. **33**, 538 (1894).

<sup>2)</sup> F. Lussana, Arch. di fisiol. **4**, 74 (1906).

<sup>3)</sup> Ch. Wershoven, Inaug.-Diss. Bonn 1885.

<sup>4)</sup> G. Bodländer, Zeitschr. f. klin. Med. **13**, 401 (1888).



Tabelle 37.  
Tödliche Gabe bei verschiedenen Tieren.

Tiergattung	Dosis letalis pro kg	Darreichungsform	Autor	Jahr
Junge Forellenbrut	> als 9proz. Lösung	in den Lymphsack subcutan intravenös intramuscular per os (wahrscheinlich zu hoch) subcut u. intravenös per os per os intravenös (bei Einflußgeschwindigkeit von 2 cem 5proz. Lösung in 2 Minuten) per os	Billard u. Dieulafoy Albertoni u. Lussana Albertoni u. Lussana Joffroi Joffroi Gréhan Albertoni u. Lussana Dujardin, Beaumetz u. Audigé Dujardin, Beaumetz u. Audigé Macht Puppel Kunkel Taylor	1874
Frosch	10 g			1874
Hühner u. Tauben	etwa 5 g			1897
Kaninchen	6,2 g			1897
	5,88 g			1903
Hund	etwa 10,00 g			1874
	6 g			1876
	8 g (konz.)			1880
	7,75 g verdünnt			1880
	5 cem			1880
Mensch	6 g			
	etwa 1,5—3 (100—200 g)			
	1—3 (60—180 g)			

browski<sup>1)</sup> berichtet, daß nach Einnahme von Kognak mehr Wasser durch die Lungen und die Haut ausgeschieden würde, während v. Wendt wiederum keine Veränderung der Wasserabgabe finden konnte. Auch Azzi<sup>2)</sup> vermochte keinen regelmäßigen und eindeutigen Einfluß des Alkohols auf die ausgeatmete Wassermenge zu beobachten. Zweifellos ist die Wasserabgabe durch die Haut in hohem Grade von der durch die Nieren abhängig, worauf Dowbrowski besonders aufmerksam machte. Es ist klar, daß eine vermehrte Diurese eine Verminderung der Diaphorese hervorrufen wird. Und da der Alkohol, wie in dem Abschnitt Niere ausgeführt wird, bei gewissen Konzentrationen und Gaben eine verstärkte Diurese hervorrufen kann, so ist möglicherweise die Verminderung der Wasserabgabe durch die Haut dadurch zu erklären. Jedenfalls aber scheint die Wasserabgabe durch die Haut und die Verdunstung an der Körperoberfläche im Wärmehaushalt unter Einwirkung des Alkohols keine erhebliche Rolle zu spielen, wenigstens so lange der Körper sich in Ruhe befindet. Immerhin sind eingehende Untersuchungen über diesen Gegenstand erwünscht.

**Akute und chronische Vergiftung, insbesondere beim Menschen.** Das Bild der akuten Alkoholvergiftung ist bekannt. Es ist abhängig von der Menge und Geschwindigkeit der Aufnahme (leerer oder gefüllter Magen), der Konzentration des Alkohols und Gewöhnung an ihn. Besonders empfindlich ist das Kindesalter. Sie zeigt folgende Erscheinungen: Rötung

<sup>1)</sup> J. Dowbrowski, Inaug.-Diss. Petersburg 1894, zit. nach Virchow-Hirsch Jb. 1895. I., S. 355.

<sup>2)</sup> A. Azzi, Lo Sperimentale 17, 811 (1913).

des Gesichts, unter Umständen Schweißausbruch, zunächst lebhafter Glanz in den Augen, dann stierer Ausdruck bei engen Pupillen, heftige, ungemessene und ungezügelte Bewegungen, Bewegungsdrang, Schwatzen, Lachen, Wortspiele, Witzeleien (minderwertige Ideenassoziationen, z. B. Knappe — Pappe), infolge der starken Bewegungen erhöhte Pulsfrequenz. Allmählich Auftreten narkotischer Erscheinungen: Motilität erschwert, Bewegungen werden unsicher, Gleichgewichtssinn vermindert, Wanken, Taumeln, Hinstürzen, Schlafbedürfnis. Bei großen Gaben hochkonzentrierten Alkohols, z. B.  $\frac{1}{2}$  bis  $\frac{3}{4}$  l Rum, Kognak usw., sehr schneller Verlust der Sensibilität, der Sinnestätigkeit, der Motilität und des Bewußtseins (Coma von 10—20stündiger Dauer). Conjunctiva injiziert, Pupillen erweitert, Gesicht anfangs noch gerötet, dann blaß, Atmung rasselnd, verlangsamt, unregelmäßig; schlechter, unregelmäßiger, meist sehr beschleunigter Puls, Haut kühl mit klebrigem Schweiß, öfters Erbrechen, unwillkürlicher Abgang von Kot und Urin, bei Kindern manchmal Krämpfe, infolge der Verschlechterung des Kreislaufs und der Atmung starke Cyanose, Körpertemperatur stark erniedrigt (bis  $24^{\circ}$  im Rectum). Der Ausgang ist entweder Genesung oder bei hohen Gaben der Tod durch Lähmung der Atmung und Zirkulation. Die bekannten Nachwehen (Katzenjammer) werden von Finkelnburg<sup>1)</sup> durch Druckerhöhung des Liquor cerebrospinalis erklärt.

Bei der Sektion werden nur geringfügige Veränderungen gefunden: Hyperämie des Gehirns, Ödem der Hirnhöhlen, aber keineswegs regelmäßig. Pralle Füllung der großen Venen der Bauchhöhle. Bei Einnahme von hochkonzentrierten Alkoholica mehr oder weniger stark ausgeprägte Entzündung des Magendarmkanals, unter Umständen Blutungen in die Schleimhaut. Für die Diagnose beachtenswert ist der eigentümliche Geruch der Atemluft intra vitam und bei der Sektion der Alkoholgeruch der Körperhöhlen. Das Herz zeigt keine Veränderung seiner Größe (Bickel<sup>2)</sup>).

Die chronische Alkoholvergiftung, Alkoholismus chronicus, kommt durch die regelmäßige Aufnahme mehr oder minder großer Alkoholmengen zustande. Für das sich entwickelnde Krankheitsbild ist offenbar die Art des Getränkes nach Konzentration und Menge von größter Bedeutung. So soll die Lebercirrhose durch Aufnahme von Schnaps verursacht werden, die Erweiterung und Hypertrophie des Herzens wird als Folge des Biergenusses angesehen.

Es ist unmöglich, an dieser Stelle etwa eine auch nur einigermaßen ausreichende Übersicht der ungeheuren Literatur zu geben. Es sei deshalb auf die Zusammenstellung von Abderhalden<sup>3)</sup>, die Handbücher der inneren Medizin und pathologischen Anatomie und für die psychischen und nervösen Erkrankungen, die Zusammenstellung von Bumke<sup>4)</sup> verwiesen. Hier seien nur die Erscheinungen des chronischen Alkoholismus geschildert, sowie die Tierversuche erwähnt, die zur Erklärung und zur Ergänzung gewisser Erscheinungen angestellt worden sind.

Die ersten Symptome, die sich als Folge einer regelmäßigen Aufnahme des Alkohols geltend machen, sind Störungen von seiten der Rachenschleimhaut und des Magens in Form von chronischen Katarrhen der Schleimhäute. Sie führen zu Schwellung, vermehrter Absonderung von Schleim und erhöhter

<sup>1)</sup> K. Finkelnburg, Dtsch. Arch. f. klin. Med. **80**, 130 (1904).

<sup>2)</sup> A. Bickel, Münch. med. Wochenschr. 1903, S. 1770.

<sup>3)</sup> E. Abderhalden, Bibliographie d. ges. wiss. Lit. üb. d. Alkohol. Berlin, Wien 1904.

<sup>4)</sup> O. Bumke, Die exogenen Vergiftungen des Nervensystems, in Handbuch der Neurologie. Herausgegeben von M. Lewandowsky, Berlin. Sonderabdruck.

Reizbarkeit. Daher kommt es zu fortgesetztem Räuspern, Husten und wenn sich der Schleim mit Staub zusammen in großen Mengen, z. B. während der Nacht, ansammelt, ist Auswurf am Morgen vorhanden, der sogar von Erbrechen begleitet sein kann. Abnahme des Appetits, Verminderung der Aufnahme fester Nahrung, unregelmäßige Darmentleerung sind die weiteren Folgen eines chronischen Magendarmkatarrhs. Das Zustandekommen eines solchen geht sehr einleuchtend beispielsweise aus den Versuchen von Kast<sup>1)</sup> hervor, der sowohl beim Hund wie beim Menschen nach Einnahme von niedrig konzentriertem Alkohol noch keine Störungen beobachten konnte, aber nach Eingabe von 20% bereits eine vermehrte Schleimabsonderung und geringere Salzsäureproduktion feststellte. Mit diesen Störungen im Zusammenhang steht es, daß Trinker manchmal einen sehr schlechten Ernährungszustand aufweisen. Doch sind Biertrinker ebenso häufig Personen mit erheblichem Fettpolster und schwammigem Aussehen.

Bei weiterem Fortschreiten kommt es zu Veränderungen der Leber. Bei Schnapstrinkern ist eine Muskatnußleber etwas sehr Häufiges, eine eigentümliche fettige Infiltration, bei der die Peripherie der Acini stärker als die Mitte verändert ist. Die Fettleber kann natürlich auch höhere Grade erreichen, so daß die ganze Leber eine gleichmäßige hellgelbe Farbe und weiche Konsistenz aufweist. Zweifellos sind die Veränderungen einer Rückbildung fähig, doch ist auch ein Fortschreiten der Erkrankung insofern möglich, als das Bindegewebe auf Kosten des Parenchyms zu wuchern beginnt und dann schrumpft unter allmählichem Zugrundegehen der Pfortaderverzweigungen und des Parenchyms. Dann bildet sich das pathologisch-anatomische und klinische Bild der Lebercirrhose aus.

Weiter sind bemerkenswert Veränderungen am Zirkulationsapparat: Am Herzen Dilatation und Hypertrophie<sup>2)</sup> (Bierherz), die schließlich zu schweren Erscheinungen der Herzinsuffizienz und zum Tode führen. Die große Flüssigkeitszufuhr und die Schädigung durch den Alkohol sind die Ursache dieser Erscheinungen. Klinisch: regelmäßig beschleunigter Puls, Kurzatmigkeit, Cyanose, Ödeme, Leberschwellung, spärlicher Urin mit Eiweiß. Die fettige Entartung des Herzens und Fettauflagerungen sind häufige Folgeerscheinungen des chronischen Alkoholismus. Sie werden zum Teil als eine direkte Schädigung der Herzmuskulatur, zum Teil als eine indirekte Schädigung durch Atheromatose und Arteriosklerose der Kranzarterien aufgefaßt. Auch Arteriosklerose anderer Teile des Gefäßsystems sind überaus häufig anzutreffen und können mittelbar zu Schädigungen der Organe führen.

Die Nieren werden durch den chronischen Alkoholmißbrauch ebenfalls in Mitleidenschaft gezogen, sei es durch Zirkulationsstörungen infolge Insuffizienz des Herzens, sei es durch arteriosklerotische Veränderungen der Nierengefäße oder durch primäre Schädigung des Nierenparenchyms mit sekundärer Bindegewebswucherung, was wie bei der Leber zu einer Schrumpfung (Cirrhose, Schrumpfnieren) führen muß.

Das Nervensystem kann unter Umständen schwere Veränderungen aufweisen, die sich besonders in einer Degeneration der peripheren Nerven äußern. Die Krankheit verläuft dann unter dem Bilde einer multiplen peripheren Neuritis als Neurotabes alcoholica. Die ersten klinischen Erscheinungen sind Schwäche der Muskeln, Mattigkeit, meistens in den Beinen, Druckempfindlichkeit und Atrophie der Muskeln, die bis zur vollständigen schlaffen Lähmung gehen kann. Typisch ist der Tremor alcoholicus, der hohe Grade erreichen kann. Von seiten

<sup>1)</sup> L. Kast, Arch. f. Verdauungskr. 12, 487 (1906).

<sup>2)</sup> Vgl. Ch. Aubertin, Compt. rend. de la soc. de biol. 63, 206 (1907).



der sensiblen Nerven sind reißende anfallsweise oder dauernd auftretende Schmerzen, Parästhesien und Anästhesien, besonders im Anfang, festzustellen.

Im Bereich der Sinnesorgane sind die schweren Veränderungen des N. opticus mit Erkrankungen der Retina zu nennen. Die Sehschärfe ist auf  $\frac{1}{4}$  bis  $\frac{1}{10}$  herabgesetzt. Zentrale Skotome für Rot und Grün, seltener für Blau. In schweren Fällen ist vollständiges Erlöschen des Farbensehens beobachtet worden. Geruch, Geschmack, Gehör werden ebenfalls verändert. Die Haut von chronischen Alkoholisten zeigt Gefäßerweiterung im Gesicht, besonders an der Nase. Acneknötchen treten auf, aber auch andere entzündliche Erscheinungen, wie Furunkulose, sind nicht selten, Urticaria, Herpes, Ulcerationen, Haarveränderungen werden gleichfalls beschrieben.

Die psychischen Störungen sind außerordentlich mannigfaltig. Das Delirium tremens und eine Reihe von Psychosen müssen dem Alkoholmißbrauch zur Last gelegt werden.

Daß gewisse Erkrankungen, wie Diabetes, Fettsucht, Gicht durch den Alkohol verschlimmert oder vielleicht hervorgerufen werden, wird allgemein angenommen. Gegenüber Infektionskrankheiten ist der Alkoholist besonders empfindlich. Auch die Einflüsse des Klimas, z. B. der Tropen, sind für den Alkoholiker verderblich. Besonders viel erörtert wurde und wird noch der Einfluß des Alkoholmißbrauchs der Eltern, besonders des Vaters, auf die Nachkommenschaft. Somatische und psychische Erkrankungen werden häufig vielleicht in übertriebenem Maße, aber teilweise sicher berechtigt, auf den Alkoholismus der Eltern zurückgeführt.

Von experimentellen Untersuchungen seien folgende, allerdings das Gebiet nicht im entferntesten erschöpfende Arbeiten erwähnt:

In der mehrfach angeführten Arbeit von Kast wurde gezeigt, daß nach höheren Konzentrationen des Alkohols beim Hund und Menschen eine auffallende Vermehrung der Schleimsekretion im Magen auftrat. Hierin ist der Beginn der Erscheinungen beim chronischen Alkoholismus zu erblicken. Pekelharing<sup>1)</sup> gab seinen Hunden 60 ccm 92% Alkohols in 600 ccm Fleischbrühe täglich zum Futter, so daß der eine Hund im ganzen 34,5 l, der zweite 46,21 l 92% Alkohols erhielt: Nur leichtere Verdauungsstörungen traten gelegentlich auf, der Appetit war bis auf die letzten Wochen vor dem Tode gut, die Magenschleimhaut war bis zum Tode imstande Salzsäure und Pepsin abzusondern. Zeichen einer Entzündung und eines chronischen Katarrhs konnten jedoch nicht festgestellt werden. Die Belegzellen der Fundusdrüsen zeigten sich hyperplastisch, die pepsinliefernden Hauptzellen traten zurück: Haupt- und Pylorusdrüsen werden anscheinend durch den Alkohol geschädigt. Bei einer Trinkerin zeigten sich ähnliche Veränderungen. Die Belegzellen waren an Menge vermehrt und wiesen Degenerationserscheinungen auf, wobei die acidophile Körnung verschwand. Sie bekommen einen schaumigen Bau, sehen wie Schleimzellen aus, ohne daß jedoch durch Fällung Mucin nachweisbar war. Wenn die Salzsäure des Magens unter Einfluß des chronischen Alkoholmißbrauchs vermindert wird, so führt dies zu einer Verringerung der baktericiden Fähigkeit des Magensaftes und zu einer Verminderung der Sekretionsbildung mit ihren Folgen.

Besser als die Versuche Pekelharing zeigen die älteren Versuche von Dujardin-Beaumetz<sup>2)</sup> und Audigé<sup>2)</sup> den verderblichen Einfluß des Alkohols bei chronischer Aufnahme. Schweine erhielten 1,0—1,5 g Alkohol (auch

<sup>1)</sup> C. A. Pekelharing, Onderzoekingen in het. physiol. Labor. d. Utrechtsche hoogeschool 15, 11. (1910).

<sup>2)</sup> Dujardin-Beaumetz u. Audigé, Compt. rend. de l'acad. des Sc. 96, 1556 (1883).

in Form von Runkelrüben- und Kartoffelsprit mit der Nahrung). Nach längerer Darreichung trat Erbrechen von gallig gefärbtem Mageninhalt und Schleim ein. Auch andere Vergiftungserscheinungen, wie Durchfälle, Atemstörungen, Muskelzittern verbunden mit Schwäche und Lähmung der hinteren Gliedmaßen machten sich bemerkbar. Bei der Sektion zeigten sich Hyperämie der Lungen, atheromatöse Veränderungen der Gefäße, besonders der Aorta, Entzündung des Magendarmkanals und Entartung der Leber. In den Versuchen von Strauß und Blocq<sup>1)</sup> am Kaninchen wurden starke entzündliche Veränderungen der Magenschleimhaut beobachtet, auf der sich ein zellenreicher Schleim befand, deren Epithelien unregelmäßig waren und deren interstitielles Bindegewebe Wucherungen aufwies, alles Zeichen einer chronischen Entzündung. Auch die Leber wies einen krankhaften Zustand auf, da sie härter als in der Norm erschien, auffallend deutliche Zeichnung der Acini erkennen ließ, die wie durch Septa voneinander getrennt zu sein schienen. Mikroskopisch erwies sich das interstitielle Bindegewebe verbreitert und kernreich. Einzelne Leberzellen waren von ihm abgeschnürt und atrophisch. Rosenfeld<sup>2)</sup> fand nach mehrmaliger Darreichung von 4 ccm 96% Alkohols in Wasser eine Fettleber mit 22% Fett gegen 10% bei den Vergleichstieren, sowie eine Abnahme des Glykogens. Baskoff<sup>3)</sup> stellte nach Alkoholfütterung beim Hund (864 ccm absoluten Alkohols in 9 Monaten) eine starke Abnahme des Gehaltes an Phosphatiden in der Lebertrockensubstanz von 8,4% auf 3,9% fest. Die Verminderung betraf fast ausschließlich das Lecithin. Der Gesamtfettgehalt war aber vermehrt. Mertens<sup>4)</sup>, Saltykow<sup>5)</sup>, Foa<sup>6)</sup>, Lissauer<sup>7)</sup>, Grover<sup>8)</sup> konnten teils durch Inhalation von Alkoholdämpfen, teils durch intravenöse und subcutane Injektion und perorale Darreichung von Alkohol eine typische Lebercirrhose hervorrufen (Abb. 23, nach Mertens). Die Leber ist in den Versuchen Mertens hart, von grünlichbrauner Farbe; in der Bauchhöhle findet sich ein starker Ascites. Mikroskopisch fanden sich Degenerationserscheinungen an den Leberzellen und Wucherung des Bindegewebes. Über die Entstehung dieser Veränderungen sind die Ansichten geteilt. Lissauer glaubt annehmen zu müssen, daß einer primären Wucherung des Bindegewebes die ausgesprochenen Degenerationsvorgänge im Parenchym folgen. Auch Foà neigt dieser Ansicht zu, während Payne<sup>9)</sup> den primären Vorgang im Parenchym sucht. Der Ausgang für die Bindegewebswucherung soll nach Foà die Gallenblasengänge und Verzweigungen der Pfortader sein. Sehr genaue mikroskopische Untersuchungen über die Veränderungen in der Leber wurden von Kyrle<sup>10)</sup> und Schopper<sup>11)</sup> angestellt, die hochgradige Stauung, parenchymatöse Degeneration mit Fettinfiltration im zentralen Teile der Leberläppchen, sowie herdförmige Nekrosen im Innern der Leber feststellen konnten. Diese nekrotischen Teile wurden später durch eine aus den Läppchen selbst hervorgehende Bindegewebsneubildung ersetzt. Wenn eine typische Lebercirrhose auftrat, zeigte sich Ab-

<sup>1)</sup> J. Strauß u. P. Blocq, Arch. de physiol. norm. et pathol. Nr. 7, 1887.

<sup>2)</sup> G. Rosenfeld, Zentralbl. f. inn. Med. **21**, 1049 (1900).

<sup>3)</sup> A. Baskoff, Zeitschr. f. physiol. Chemie **62**, 162 (1909).

<sup>4)</sup> H. Mertens, Arch. int. d. Pharmacodyn. et de Thérap. **2**, 127 (1896).

<sup>5)</sup> S. Saltykow, Zentralbl. f. allg. Pathol. Beiheft zu **21**. Verhandlg. d. d. pathol. Gesellsch. April 1910, S. 228.

<sup>6)</sup> M. Foà, La Clin. med. **46**, 591 (1908).

<sup>7)</sup> M. Lissauer, Dtsch. med. Wochenschr. 1913, S. 18.

<sup>8)</sup> A. L. Grover, Arch. of intern. med. **17**, 193 (1916).

<sup>9)</sup> J. F. Payne, Brit. journ. soc. of London 1888, S. 327.

<sup>10)</sup> J. Kyrle u. K. J. Schopper, Virchows Arch. f. pathol. Anat. **215**, 309 (1914); Wien. klin. Wochenschr. **26**, 2101 (1913).

schnürung von Leberzellen durch das neugebildete und dann geschrumpfte Bindegewebe. Die Verfasser halten die Schädigungen des Parenchyms für den primären Vorgang. Brauer<sup>1)</sup> fand nach mehrmaliger Eingabe von 10—15 cm Alkohol Veränderungen in der Zusammensetzung der Galle, die stets gerinnbares Eiweiß enthielt.

Auch an anderen Organen wurden ähnliche Veränderungen gesehen. So wies Lissauer<sup>2)</sup> im Pankreas eine chronische interstitielle Entzündung mit fettiger Entartung der Parenchymzellen nach, Saltykow beobachtete eine beginnende interstitielle Nephritis und Runge<sup>3)</sup> eine Fettmetamorphose der Zellen, der geraden Harnkanälchen und Kalkinfarkte.

Ebenso zeigt der Hoden schwere degenerative Veränderungen, wie Kyrle und Schopper am Kaninchen nachgewiesen haben. Die Schädigungen äußern sich zunächst in einer Desquamation und Vacuolisierung der Epithelien mit geringer Atrophie, die aber allmählich zunimmt und zu einem Verlust des spezifischen Epithels und Verschmälerung des Samenkanälchenquerschnittes, ja zur völligen Verödung und zum Erlöschen der Spermiogenese führt. Die Spermatozoen zeigen Schädigungen des Kopf- und Halsteiles. An der Maus fand Stieve (unveröff. Versuche) nach geringen Alkoholgaben eine teilweise, bei hohen Gaben eine vollkommene Hemmung der Spermatogenese. Die Zwischenzellen erscheinen anfangs vermehrt, da sie sich langsamer zurückbilden; später bilden sie sich gleichmäßig mit den Keimzellen zu spindelförmigen Bindegewebszellen um.

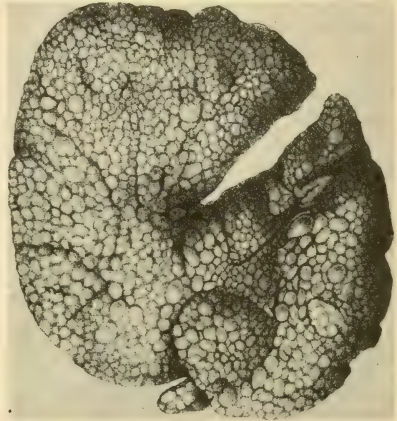


Abb. 23. Lebercirrhose d. Kaninchens n. Mertens.

Hypertrophie und fettige Entartung des Herzmuskels wurde im Tierversuch vielfach hervorgerufen (Runge, Aubertin [l. c.] u. a.). Nach Bischoff<sup>4)</sup> liegt das Fett intrazellulär. Der Gesamtfettgehalt der Herzen ist bei den Alkoholtieren von 11 auf 12% erhöht. Dabei besteht eine auffällige Verminderung des Phosphatidgehaltes fast um die Hälfte. Am Gesamtfettgehalt nimmt das Lecithin beim Vergleichstier mit 59% teil, beim Alkoholtier nur mit 32%. Auch das Cholesterin zeigt eine geringe Verminderung. v. Otto<sup>5)</sup> kam zu dem Ergebnis, daß einmalig dargereicherte kleine Alkoholgaben keine Veränderungen am Herzen hervorrufen, aber wiederholte Dosen von 4 cm pro Kilogramm Tier schwere Veränderungen setzen. Zunächst sind Schädigungen der Ganglienzellen (Schwund der Nisslschen Granula und Quellung der Zelle), sowie auch der Muskelzellen zu bemerken. Muskelfaser und Kern sind gequollen, das Chromatin vermindert, die Querstreifung geht verloren,

<sup>1)</sup> L. Brauer, Zeitschr. f. physiol. Chemie **40**, 182 (1903).

<sup>2)</sup> H. Lissauer, Dtsch. med. Wochenschr. (1912) 1972.

<sup>3)</sup> P. Runge, Virchows Arch. f. pathol. Anat. **49**, 252 (1869).

<sup>4)</sup> M. Bischoff, Zeitschr. f. experim. Pathol. u. Therap. **11**, 445 (1912).

<sup>5)</sup> C. v. Otto, Virchows Archiv f. path. Anat. **216**, 264 (1914).



und schließlich tritt ein körniger Zerfall auf. Bei längerdauernder Vergiftung gehen die Ganglienzellen zugrunde, die Muskelzellen werden atrophisch und an die Stelle der absterbenden Muskelemente tritt ein Narbengewebe.

Die Veränderungen der Gefäße dürften eine ähnliche Entstehung haben, indem zunächst die Endothelzellen fettig entarten und dann eine Atheromatose und Arteriosklerose die Folge ist. Im Tierversuch können fast alle Gefäße ergriffen werden. Aber besonders sind doch die großen und mittleren Gefäße der Sitz der Veränderungen, was auch mit den Beobachtungen am Menschen übereinstimmt. Saltykow beobachtete arteriosklerotische Veränderungen in der Aorta, Pulmonalis, an der Intima der Klappen, aber auch in anderen Gefäßen. Nach Dujardin - Beaumetz und Audigé ist besonders die Aorta befallen. Wenn Loeb<sup>1)</sup> dem Äthylalkohol keine arterionekrotischen Wirkungen beim Kaninchen zuschreibt, so liegt das wahrscheinlich an seiner Versuchsanordnung (zu kurzdauernde Darreichung an nur einem Tiere). Die Veränderungen, die bei Tieren nach längerer Alkoholdarreichung am Nervensystem gesehen wurden, scheinen zum größten Teil wenigstens, die Folge von Gefäßveränderungen zu sein (Berkley<sup>2)</sup>, Kremiansky<sup>3)</sup>, Neumann<sup>4)</sup> und Lewin<sup>5)</sup> erzeugten experimentell beim Hunde eine Pachymeningitis haemorrhagica. Nach Mairé und Combemale finden sich Erweichungsherde in der weißen Substanz des Gehirns und der grauen des Rückenmarks. Magnan<sup>6)</sup> beobachtete Degeneration in der grauen Substanz des Rückenmarks und Vas<sup>7)</sup> degenerative Veränderungen in den Ganglienzellen der Vorderhörner bei Kaninchen und Hunden. Dehio<sup>8)</sup> stellte ähnliche Veränderungen an den kleineren Ganglien und Afanassijew<sup>9)</sup> an den Ganglienzellen des Gehirns fest. Ob die Drüsen mit innerer Sekretion durch chronischen Alkoholmißbrauch geschädigt werden, ist noch nicht genügend untersucht. Schmiergeld<sup>10)</sup> glaubt eine Schädigung der inkretorischen Drüsen annehmen zu sollen und Aubertin<sup>11)</sup> gibt eine chronische Veränderung der Nebennieren an. Erwähnt seien noch zwei Arbeiten, die zeigen, daß nicht allzuhohe Gaben keineswegs immer zu anatomischen Veränderungen führen müssen. Combemale<sup>12)</sup> gab seinen Versuchshunden täglich 4 g absoluten Alkohols in verdünntem Zustande, in 2 Teilen täglich mit Ruhepausen von 8—10 Tagen nach dreimonatlicher Zufuhr. In anderen Versuchen wurden den Tieren steigende und wieder abnehmende Mengen in 14tägigen Versuchsperioden gegeben. Bei dieser Anordnung wurde während der Steigerung der Alkoholgabe eine starke Verminderung und während der Abnahme eine erhebliche Steigerung des Geschlechtstriebes bemerkt. Bei gleichzeitiger reichlicher Nahrungszufuhr waren die Vergiftungserscheinungen

<sup>1)</sup> O. Loeb, Arch. f. experim. Pathol. u. Pharmakol. **69**, 114 (1912).

<sup>2)</sup> H. J. Berkley, Journ. of nervous and mental diseases **21**, 236 (1896).

<sup>3)</sup> J. Kremiansky, Virchows Archiv f. path. Anat. **42**, 321 (1868).

<sup>4)</sup> E. A. O. Neumann, Über die Pachymeningitis bei dem chronischen Alkoholismus. Königsberg 1869.

<sup>5)</sup> L. Lewin, Zentralbl. f. d. med. Wissensch. **38**, 593 (1874), zit. nach G. Rosenfeld,

<sup>6)</sup> Magnan, Zentralbl. f. med. Wissensch. **7**, 283 (1869).

<sup>7)</sup> Fr. Vas, Arch. f. experim. Pathol. u. Pharmakol. **33**, 141 (1894).

<sup>8)</sup> E. Dehio, Zentralbl. f. Nervenheilk. u. Psych. **18**, 113 (1895).

<sup>9)</sup> W. A. Afanassijew, Zieglers Beiträge z. allg. Path. u. pathol. Anat. **8**, 443 (1890).

<sup>10)</sup> M. A. Schmiergeld, Arch. de méd. expériment. **21** (1909); zit. nach Bioch. Ztrbl. **8**, Nr. 1682 (1909).

<sup>11)</sup> Ch. Aubertin, Compt. rend. de la soc. biol. **63**, 270 (1907).

<sup>12)</sup> Combemale, Bull. de therap. 1892, S. 341; zit. nach Virch. Hirsch, Jb. 1892, I, 375.

nungen gering und ihr Auftreten sehr verspätet. Pierotti<sup>1)</sup> gab jungen Hunden 1,3—2,07 g Äthylalkohol pro kg Tier in 5—7% Lösung als Zulage zu jeder Fütterung. Das Wachstum wurde nicht gehemmt, auch sonst wurden klinisch keine Störungen wahrgenommen und bei der makro- und mikroskopischen Untersuchung ließ sich ein krankhafter Befund nicht erheben.

Einen interessanten Befund erhob Sieber<sup>2)</sup> an Hunden, die längere Zeit Alkohol erhielten, indem festgestellt wurde, daß der Phosphatidgehalt fast aller Organe abgenommen hatte. Für die Leber und das Herz war dies bereits erwähnt worden. Die Abnahme betrug in den Versuchen Siebers: Gehirn um 11 %, Magenschleimhaut 4,15 %, Darm 3,22 %, Milz 3,18, Leber 2,74 %, Herz 2,52 %, Lunge 1,34 %, Darmwand 1,1 %, Magenwand 0,57 %. Diese Ergebnisse lassen vielleicht einen Schluß auf den Angriffspunkt des Alkohols zu und stimmen gut mit Versuchen Ducceschis<sup>3)</sup> überein, der eine Mobilisation der Lipide nachwies, da der Cholesteringehalt des Blutes sich als wesentlich vermehrt erwies (Hund und Mensch).

Im Verhalten der Tiere, die dauernd verhältnismäßig geringe Mengen Alkohol erhalten, zeigte sich doch eine gewisse Wirkung, ohne daß anatomische Veränderungen sich einstellten. Nice<sup>4)</sup> gab 16 Mäusen, sämtlich Abkömmlinge eines Elternpaares, täglich 3 ccm 35% Alkohols. Er stellte nun die Bewegungen der Tiere in der Weise fest, daß er unter der Einwirkung des Alkohols die Zahl der Umdrehungen einer Trommel bestimmte, die die Tiere innerhalb einer bestimmten Zeit verursachten. Die Vergleichstiere nahmen während der Versuchsperiode um 7 g zu und zeigten äußerste Lebhaftigkeit. Die Alkoholtiere hatten eine Zunahme von 6 g, die Summe ihrer Bewegungen betrug nur 73% der Vergleichstiere.

Über den Einfluß des chronischen Alkoholismus der Eltern auf die Nachkommenschaft liegen eine Reihe experimenteller Untersuchungen vor. Der Anstoß für derartige Untersuchungen waren die klinischen Beobachtungen von Demme<sup>5)</sup>. Dieser hatte die unmittelbare Nachkommenschaft von zehn Trinkerfamilien mit der von zehn Familien mäßig lebender Menschen verglichen. In der ersten Gruppe waren Vater und Großvater Alkoholisten. In 6 Familien mit 31 Kindern starben:

8 an Lebensschwäche in den ersten Tagen,	2 konnten nicht sprechen,
7 Kinder litten an Krämpfen,	2 wiesen Zwergwuchs auf,
4 an Hydrocephalus, Klumpfuß und Hasenscharte,	3 waren selbst Alkoholisten und epileptisch,
3 waren Idioten,	nur 2 waren gesund.

In der zweiten Gruppe waren die Voreltern gesund und nur der Vater Alkoholist. Von 20 Kindern aus 3 Familien starben:

4 an Lebensschwäche,	1 starb an Epilepsie und Melancholie,
3 litten an Krämpfen,	1 Kind blieb auffallend klein,
2 waren Idioten,	normal waren 7.
2 litten an Veitstanz,	

In der dritten Gruppe waren die Voreltern und Eltern Alkoholisten. In einer Familie von 6 Kindern litten:

3 an Eklampsie,	1 war rachitisch und epileptisch,
1 war Idiot,	gesund war keins.
1 blieb im Wachstum zurück,	

<sup>1)</sup> G. Pierotti, Giorn. R. Soc. Jg. 28, Nr. 1. 1906.

<sup>2)</sup> N. Sieber, Biochem. Zeitschr. **23**, 304 (1909).

<sup>3)</sup> V. Ducceschi, Arch. ital. de biol. **70**, 93 (1920).

<sup>4)</sup> L. B. Nice, Journ. of experim. Zool. **12**, 132 (1912); **14**, 123 (1913).

<sup>5)</sup> R. Demme, Berichte d. Jennerschen Kinderhosp. **22**, 10 (1883).

Im ganzen waren also von 57 Kindern 10 = 17,8% gesund, 82,5% krank. Zehn Familien mäßig lebender Menschen hatten 61 Kinder. Davon starben:

3 an Lebensschwäche,  
2 an Magendarmkatarrh,  
2 litten an Chorea,

2 zeigten eine langsame geistige Entwicklung,  
1 hatte Hasenscharte,  
1 Spina bifida.

Von 61 Kindern waren also 50 = 81,9 gesund.

Aus dieser Statistik würde sich also ergeben, daß in Trinkerfamilien ebensoviel Kinder krank sind wie in mäßig lebenden Familien gesund. Diese Statistik von Demme sollte beweisen, daß die Nachkommenschaft durch den Alkoholmißbrauch der Eltern unmittelbar geschädigt werde. Nach unseren heutigen Anschauungen müßte also eine Schädigung des Keimplasmas angenommen werden. Natürlich sind gegen die Zahlen Demmes eine ganze Zahl von Einwänden zu machen: Konvulsionen und Eklampsie im frühen Kindesalter sind außerordentlich häufig die Folgen einer alimentären Schädigung im Sinne der modernen Kinderheilkunde, also auf unzureichende Ernährung und nicht auf Schädigung des Keimplasmas zurückzuführen. Ebenso ist Rachitis und vielleicht auch das Zurückbleiben des Wachstums auf unzureichende und unzureichende Ernährung zurückzuführen. Unter Berücksichtigung dieser Umstände würde sich die Statistik zwar, was das Zahlenergebnis anlangt, nicht ändern, aber zur Erklärung müßten nicht eine Schädigung des Keimplasmas sondern andere, wirtschaftliche und soziale Ursachen herangezogen werden. In Familien mit verhältnismäßig geringem Einkommen wird, wenn der Vater Trinker ist, so viel von den Einnahmen für den Alkohol ausgegeben, daß für Ernährung, Kleidung und Unterkunft zu wenig übrig bleibt. Andere ähnliche statistische Nachweise hier anzuführen, würde zu weit führen. Man hat versucht, die Frage der Schädigung der Nachkommenschaft durch den Alkoholmißbrauch der Eltern durch den Tierversuch näher zu prüfen. Im allgemeinen ist auch hier die verderbliche Wirkung des Alkoholismus festgestellt worden. Einzelne Ausnahmen ändern nicht viel an dem Ergebnis. Mair et und Combemale<sup>1)</sup> haben in drei Versuchsreihen am Hund zunächst die Wahrnehmung gemacht, daß die Nachkommenschaft eines männlichen Tieres, das täglich bis 11 g Absinthschnaps pro kg bekam und mit einer gesunden Hündin gepaart wurde, ohne Ausnahme in 67 Tagen zugrunde ging. Zwei waren totgeboren und drei starben zufällig. Die sieben anderen unterlagen verschiedenen Krankheiten: Tuberkulose der Lungen und des Darmes, infektiösem Darmkatarrh, epileptiformen Anfällen. Bei der Sektion zeigte sich Verdickung der Schädelknochen, vorzeitige Verknöcherung, Verwachsungen zwischen harter Hirnhaut und Schädelkapsel, Unterschiede im Gewicht beider Hirnhälften, fettige Entartung der Leber. In einer zweiten Reihe wurde die Nachkommenschaft einer Hündin untersucht, die während der letzten 3 Wochen der Trächtigkeit täglich 2,75—5,5 g Absinthschnaps pro Kilogramm Tier bekam. Sie wurde jedesmal trunken und warf sechs Junge, von denen drei tot waren, zwei körperlich sich gut entwickelten, aber sich als wenig intelligent erwiesen und das dritte eine Hündin, langsames Wachstum zeigte und merkbare Schädigungen, sowie einen bemerkenswerten Grad von Anosmie zeigte. In der dritten Reihe wird die Nachkommenschaft dieser Hündin beobachtet, die selbst nie Alkohol erhielt und von einem gesunden Hunde belegt wurde. Einer von den drei Hunden des Wurfes zeigt zahlreiche Entwicklungsfehler (Klumpfuß, Atrophie mehrerer

<sup>1)</sup> A. Mair et u. Combemale, Compt. rend. de l'Acad. des Sc. 56, 667 (1888).



Zehen, Wolfsrachen), der zweite starb an Darmverschluß und zeigte bei der Sektion ein Offenbleiben des Ductus Botalli, der dritte blieb am Leben, erwies sich als intelligent, hatte aber einen atrophischen Hinterkörper. Wenn sich auch aus diesem Versuche mit großer Wahrscheinlichkeit eine Schädigung durch den Alkohol ergibt, die besonders in der zweiten Generation hohe Grade erreicht, so sind doch eine Reihe von Einwänden zu berücksichtigen. Kein Züchter wird wie in der ersten Versuchsreihe 10 Welpen bei der Mutter lassen. Sie sind infolge der ungenügenden Nahrung und dadurch bedingter verminderter Widerstandsfähigkeit alle dem Tode geweiht. Dann fehlen auch Versuche mit gesunden Vergleichstieren. Diese Fehlerquellen wurden bei Versuchen anderer Forscher berücksichtigt. Hodge<sup>1)</sup> fand, daß von den Nachkommen alkoholfrei ernährter Tiere 94% am Leben blieben, daß dagegen von den Jungen solcher Eltern, die Alkohol täglich in großen Massen aufnahmen, nur 20% lebensfähig waren. Schröder<sup>2)</sup> hat an 6 Generationen von Kaninchen im Laufe von 4 Jahren unter dem Einfluß fortgesetzter Trunkenheit verhältnismäßig schnell Erscheinungen auftreten sehen, die mit denen bei menschlichen Trinkfamilien beobachteten weitgehende Ähnlichkeit zeigten: Große Sterblichkeit, Zurückbleiben im Wachstum und in der Entwicklung, häufige Erkrankungen, geringe Nachkommenschaft und Vernachlässigung der Jungen. In sehr zahlreichen Versuchen am Meerschweinchen versuchte Stockard<sup>3)</sup> diese Verhältnisse zu klären. So fand er beispielsweise, daß aus 72 Würfen von 55 Elternpaaren nur 7 Tiere am Leben blieben, von denen 5 noch ungewöhnlich klein waren. Unter diesem Nachwuchs wurden wiederum Paarungen vorgenommen, und zwar einmal zwischen männlichen „belasteten“ Jungen und normalen Weibchen, das andere Mal zwischen einem normalen Männchen und einem „belasteten“ Weibchen. Im ersten Fall waren 14 von 24 Paarungen ohne Ergebnis oder lieferten Frühgeburten. 5 waren Totgeburten und weitere 5 zeigten 12 lebende Junge, von denen nur 5 überlebten. Im zweiten Fall waren unter 4 Paarungen eine erfolglos, bei einem Wurf erfolgten Totgeburten und nur 2 Würfe hatten lebensfähige Junge. Schließlich wurden Paarungen zwischen den Jungen alkoholbehandelter Eltern vorgenommen. Von 14 Paarungen waren 10 erfolglos oder abortiv, drei waren Totgeburten und ein Wurf lieferte Lebendgeburten die aber auch am sechsten Tage unter Krämpfen eingingen. In weiteren Versuchen wurden zwei Meerschweinchenstämme 5 Jahre lang fortgezüchtet und verschiedene Tiere mit Alkoholdämpfen behandelt. So war es möglich, die Tiere unfruchtbar zu machen, bezw. ihre Keimzellen so zu beeinflussen, daß sie nicht mehr regelrecht Nachkommen zu entwickeln vermochten. Die Schädigung in der dritten Generation war stärker als in der ersten und zweiten. Auch Laitinen<sup>4)</sup> fand eine sehr starke Schädigung der Nachkommenschaft alkoholisierter Kaninchen, von denen bei 88 Jungen 61% kurz nach der Geburt starben, während von 26 Nachkommen nicht vergifteter Tiere 77% gesund blieben. Bei Meerschweinchen waren die entsprechenden Zahlen 89% Sterblichkeit unter 28 Jungen alkoholbehandelter Tiere und 81% gesunde Tiere unter 16 Jungen der nicht vergifteten Vergleichstiere. Kabrhel<sup>5)</sup> gewöhnte allmählich 2 Hunde an den Genuß von Alkohol, den sie auch zur Zeit der Paarung und Gravidität des Weibchens weiter erhielten. Die Hündin

<sup>1)</sup> C. F. Hodge, Journ. of the Boston Soc. of med. sc. **2**, 35 (1897).

<sup>2)</sup> P. Schröder, Monatsschr. f. Psych. u. Neurol. **34**, 1 (1913).

<sup>3)</sup> Ch. R. Stockard, Arch. of internat. med. **10**, 367 (1912); Amer. Naturalist **50**, 144 (1916).

<sup>4)</sup> T. Laitinen, Acta soc. sc. fennicae **29**, Nr. 7. Januar 1900.

<sup>5)</sup> G. Kabrhel, Arch. f. Hyg. **71**, 124 (1909).

warf 4 Junge, die sich körperlich gut entwickelten und normal gestillt wurden. Als sie neben der Muttermilch auch Futter vorgesetzt erhielten, suchten sie das der Mutter vorgesetzte Bier auf und zogen es dem Wasser vor. Verfasser macht den weitgehenden Schluß, daß zwar die körperliche Entwicklung nicht gelitten hatte, daß aber eine Umwertung der natürlichen Instinkte durch Schädigung des Keimplasmas eingetreten sei. In den Versuchen von Pearl<sup>1)</sup> am Haushuhn wurden die Tiere durch Inhalation von Alkoholdämpfen vorbehandelt und die behandelten Tiere mit unbehandelten und untereinander gekreuzt. Die Entwicklung und die Eierproduktion der behandelten Hühner wurde eher vorteilhaft, zum mindestens nicht nachteilig beeinflusst. Allerdings erwies sich von den Eiern der behandelten Tiere ein größerer Prozentsatz als unfruchtbar als bei den entsprechenden Vergleichstieren. Im übrigen war die Entwicklung der Nachkommenschaft der vorbehandelten Hühner in bezug auf Sterblichkeit und Gewichtszunahme günstiger als bei der Vergleichsgruppe. Zur Erklärung dieser Tatsachen stellt Verfasser die Hypothese auf, daß der Alkohol die schwachen Keimzellen ausschaltet und die im hohen Grade resistenten allein überleben läßt. Wenn man, wie es Féré<sup>2)</sup> tat, den Alkohol auf die Embryonen des bebrüteten Hühnereis einwirken läßt, so werden eine Reihe von Mißbildungen beobachtet, die allerdings nicht allein vom Alkoholgehalt, sondern auch von den anderen Bestandteilen der alkoholhaltigen Getränke abhängig sind.

**Einfluß des Alkohols auf die Resistenz gegen Infektionen usw., Antagonismus, Synergismus und Gewöhnung.** In den eben erwähnten Tierversuchen wurde bereits angedeutet, daß die Nachkommen der mit Alkohol chronisch vergifteten Eltern anderen schädlichen Einflüssen gegenüber weniger widerstandsfähig sind. In engem Zusammenhang damit steht die Frage, welchen Einfluß eine ein- und mehrmalige Alkoholdarreichung auf die behandelten Tiere selbst (nicht auf die Nachkommenschaft) ausübt. Aus praktischen Gründen seien beide Fragen zusammen behandelt. Von größter Bedeutung, auch für die Therapie, ist der Einfluß, den der Alkohol auf den Verlauf einer Infektion und auf Immunitätsvorgänge im Organismus ausübt. Thomas<sup>3)</sup> zeigte, daß eine zweimalige Darreichung von 16—20 ccm absoluten Alkohol auf das 4—5fache mit Wasser verdünnt, Kaninchen im Vergleich zu nicht vorbehandelten Tieren um das 6fache empfindlicher für die Infektion mit Cholera vibrionen macht. Erklärlich werden diese Beobachtungen durch die Abnahme der baktericiden Fähigkeit des Blutserums. Gruber<sup>4)</sup> berichtet über Versuche, in denen Meerschweinchen mit dem Friedländerschen Pneumoniebacillus infiziert wurden und 1—5 Stunden später bis zu 1,5 ccm absoluten Alkohol in 25—50% Lösung pro Tag und Kilogramm erhielten. Es ergab sich eine geringe Schädigung, da von den Kontrolltieren 35%, von den mit Alkohol behandelten Tieren 50% eingingen. Bei akutem Collaps in Anschluß an eine Injektion frisch abgetöteter Kulturen von *Bacillus prodigiosus* hatte aber die Darreichung des Alkohols, 11 ccm pro Tag und Kilogramm eine günstige, unter Umständen lebensrettende Wirkung. Nach Goldberg<sup>5)</sup> vermindert der Alkohol die natürliche Immunität der Tauben gegen Milzbrand. Fränkel<sup>6)</sup> sah nach einer ein-

<sup>1)</sup> K. Pearl, Proc. Acad. Nat. Sc. Philad. **2**, 380 u. 675 (1916).

<sup>2)</sup> Ch. Féré, Journ. de l'Anat. et Physiol. **32**, 4 (1896).

<sup>3)</sup> Thomas, Arch. f. experim. Pathol. u. Pharmakol. **32**, 38 (1893).

<sup>4)</sup> M. Gruber, Wien. klin. Wochenschr. Nr. 20, zit. nach Virchow-Hirsch, Jahresber. 1901. Bd. I, 584.

<sup>5)</sup> S. J. Goldberg, Centralbl. f. Bakt. u. Parasitenk. **50**, 731 (1901).

<sup>6)</sup> C. Fränkel, Berl. klin. Wochenschr. **42**, 53 (1905).

maligen Gabe von 8 ccm Alkohol auf 25 ccm mit Wasser verdünnt, bei gleichzeitiger Infektion mit Cholera- und Typhusbacillen, daß das Serum einen höheren Schutztiter aufwies. Länger fortgesetzte Verabfolgung von Alkohol, 150 bis 250 ccm absoluten Alkohols in 4—7 Wochen, vermindert dagegen wieder den Titer. Wurde die Immunisierung mit den Bacillen unter gleichzeitiger Eingabe von Alkohol längere Zeit durchgeführt, so sind die Ergebnisse noch günstiger, da der Titerwert um das 5—10fache anstieg. Orth<sup>1)</sup> schreibt dem Alkohol auf Grund eigener Beobachtungen keine für Tuberkulose disponierende Wirkung zu, eher sei das Gegenteil wahrscheinlich. Im Gegensatz dazu kommt Laitinen<sup>2)</sup> zu einem vernichtenden Urteil über den Alkohol. Schon in den kleinsten Mengen, 0,3—0,1 ccm pro Kilogramm Tier, aber auch in größeren hat er bei Hunden, Kaninchen, Meerschweinchen, Hühnern und Tauben eine Schädigung zur Folge. Vermehrte Hämolysierbarkeit der Erythrocyten durch artfremdes Serum, Verminderung der Widerstandsfähigkeit gegenüber Infektionen (Milzbrand, Tuberkulose, Diphtherie) und nachteilige Beeinflussung der Nachkommen wurde beobachtet. Nach Leva<sup>3)</sup> ist die Alkoholvorbehandlung auf die Bildung von Antikörpern ohne Einfluß. Die Entwicklung des Mäusecarcinoms soll nach Tsurumi<sup>4)</sup> durch den Alkohol, der den Mäusen subcutan beigebracht wurde, deutlich gehemmt werden. Die natürlichen Abwehrvorrichtungen, Phagocytose und Leukocytose nach Staphylokokkeninfektion wurden in den Versuchen von Oker-Blom<sup>5)</sup> merklich beeinträchtigt. Auch Kern<sup>6)</sup> konnte nach Verabfolgung von 1 ccm 10% Alkohols pro Kilogramm Gewicht und mehr immer nur eine Verminderung der Widerstandsfähigkeit der Meerschweinchen gegenüber der Infektion mit Tuberkulose, eine größere Infektionsempfänglichkeit und eine Beschleunigung des tödlichen Ausgangs sehen. Außerdem wurde eine Schädigung der Nachkommenschaft beobachtet, die eine verminderte Lebensfähigkeit und Verminderung der Widerstandsfähigkeit gegenüber der Tuberkuloseinfektion aufwies. Der opsonische Index nach Wright wurde bei Kaninchen durch eine einmalige Alkoholgabe schnell und beträchtlich vermindert, kehrte aber ebenso schnell wieder zu einem regelrechten Verhalten zurück [Abbott und Gildersleeve<sup>7)</sup>]. Der anaphylaktische Schock kann, wie Kopaczewski<sup>8)</sup> und seine Mitarbeiter nachwiesen, durch Alkohol unterdrückt werden.

Ebenso schwankend und voneinander abweichend sind die Angaben über die Wirkung des Alkohols auf Tiere, die mit chemisch wohl bekannten Substanzen vergiftet worden waren. Hessling und Husemann<sup>9)</sup> konnten einen günstigen Einfluß auf die Strychninvergiftung bei Kaninchen nicht mit Sicherheit feststellen, sobald die tödliche Dosis des Strychnins etwas überschritten wurde. Zu ähnlichen Ergebnissen kommt Stacchini<sup>10)</sup>, der an Fröschen, Meerschweinchen und Hunden seine Untersuchungen anstellte. Baecchi<sup>11)</sup> zeigte

<sup>1)</sup> J. Orth, Berl. klin. Wochenschr. **53**, 822 (1916).

<sup>2)</sup> T. Laitinen, Zeitschr. f. Hyg. **34**, 206 (1900); **58**, 1 (1907).

<sup>3)</sup> J. Leva, Med. Klin. 1907, S. 16.

<sup>4)</sup> Tsurumi, Ann. de l'inst. Pasteur **30**, 346 (1916).

<sup>5)</sup> M. Oker-Blom, Zeitschr. f. Immunitätsforsch. **16**, 102 (1912).

<sup>6)</sup> W. Kern, Zeitschr. f. Hyg. **66**, 455 (1910).

<sup>7)</sup> A. C. Abbot u. N. Gildersleeve, Univ. Pennsylv. Med. Bull. **23**, 169 (1910), zit. nach Biochem. Zentralbl. **10**, 3025 (1910).

<sup>8)</sup> W. A. H. Kopaczewski u. H. L. Roffo, Compt. rend. de l'Acad. des Sc. **170**, 1409 (1920).

<sup>9)</sup> B. Hessling, Inaug.-Diss. Göttingen 1877.

<sup>10)</sup> C. Stacchini, Arch. d. physiol. norm. et path. 1877, S. 479.

<sup>11)</sup> B. Baecchi, Boll. del. soc. med.-chir. d. Modena **13**, zit. nach Virchow-Hirsch Jahresber. 1911. Bd. I, S. 778.



sogar, daß Meerschweinchen und Kaninchen, die längere Zeit 1 ccm Alkohol per os erhielten, für die krampfmachende Wirkung des Strychnins (und auch für die Giftwirkung des Diphtherietoxins) empfänglicher wurden, als nicht vorherbehandelte Tiere. Dem Alkohol wurden früher bei den verschiedensten Vergiftungen günstige antagonistische Wirkungen auch in der Praxis zugeschrieben. Dubois<sup>1)</sup> zeigte jedoch, daß er weder die Einwirkung der Salpetersäure und Schwefelsäure, noch die der Drastica, des Arseniks, des Atropins und Strychnins, der Cyanwasserstoffsäure, des Cantharidins und des Chininsulfats aufzuheben vermag. Nur infolge seiner narkotischen Wirkung kann er gewisse Erregungszustände mildern, die tödliche Dosis aber nicht entgiften. Hunt<sup>2)</sup> beobachtete an Mäusen, daß die Tiere gegenüber gewissen Gaben von Acetonitril durch Alkohol empfänglicher wurden. Packard<sup>3)</sup> beobachtete, daß Fische, *Fundulus heteroclitis*, in schwachen Alkoholkonzentrationen Sauerstoffmangel schlecht vertragen. Ob der Alkohol Phenol zu entgiften vermag, läßt sich weder aus Versuchen am Warmblüter noch an Hefezellen [Taylor<sup>4)</sup>] deutlich entnehmen. Eher scheinen die Hefezellen empfindlicher zu werden. Bei richtiger Dosierung scheint dagegen ein gegenseitiger Antagonismus zwischen Alkohol und Coffein zu bestehen [Pilcher<sup>5)</sup>, Versuche an Katzen]. Die therapeutische Darreichung des Alkohols bei Schlangenbiß, die nach einer Zusammenstellung von Clemm<sup>6)</sup> beim Menschen offenbar wirksam ist, scheint experimentell noch nicht untersucht zu sein. Von gewissem Interesse ist die Wirkung des Alkohols am isolierten Froschherzen, das durch kaliumfreie Lösung zum systolischen Stillstand gekommen ist und durch 1% Alkohollösungen wieder zum Schlagen gebracht werden kann [Libbrecht<sup>7)</sup>].

Auch die Frage, ob die Wirkung des Alkohols auf den tierischen Organismus durch andere Substanzen verändert werden kann, hat ihre Bearbeiter gefunden. Biondi<sup>8)</sup> stellte fest, daß Kaninchen, die 3 Monate lang mit 15—30 cg essigsaurem und kohlensaurem Blei behandelt worden waren, eine erhöhte Empfindlichkeit gegenüber dem Alkohol aufwiesen, da schon 4—5 ccm die Tiere gänzlich berauschte und narkotisierte. Wenn bei Eingabe von Alkohol in den Magen von Katzen gleichzeitig Fett verabfolgt wurde, so zeigt sich nach Salzmann<sup>9)</sup>, daß die narkotische Wirkung gewisser Gaben völlig aufgehoben wird. Es läßt sich dies zum Teil durch die Bindung des Alkohols an das Fett erklären. Doch kann diese nicht der einzige Umstand sein, der zur Erklärung der überaus starken Beeinträchtigung der narkotischen Wirkung herangezogen werden kann. Hanschmidt<sup>10)</sup> gelang es, durch die intravenöse und intraperitoneale Injektion von frisch hergestellten Lecithinemulsionen die Wirkung verschiedener Narkotica, darunter auch des Alkohols, aufzuheben. Hierher gehört auch die interessante klinische Beobachtung, daß infizierte Wöchnerinnen (Puerperalfieber) aber auch andere septisch infizierte Kranke auffallend große Alkoholdosen vertragen.

<sup>1)</sup> R. Dubois, *De l'influence des liquides alcooliques sur l'action des substances toxiques*, 1876 Le Mans., zit. nach Virchow-Hirsch, *Jahresber.* 1876. Bd. I, S. 410.

<sup>2)</sup> R. Hunt, *Bull.* Nr. 33. 1907. Washington, zit. nach *Biochem. Zentralbl.* **6**, 1446 (1907).

<sup>3)</sup> W. H. Packard, *Amer. journ. of physiol.* **21**, 310 (1908).

<sup>4)</sup> A. E. Taylor, *Journ. of biol. chim.* **5**, 31 (1908).

<sup>5)</sup> J. D. Pilcher, *Journ. of pharmacol. a. exp. therap.* **4**, 267 (1912).

<sup>6)</sup> W. N. Clemm, *Pflügers Arch. f. d. ges. Physiol.* **93**, 295 (1903).

<sup>7)</sup> W. Libbrecht, *Arch. internat. de physiol.* **15**, 446 (1920).

<sup>8)</sup> C. Biondi, *Boll. Soc. tra i cult. del. Sc. med. e. nat.* 1906, Nr. 5; zit. nach *Biochem. Zentralbl.* **6**, Nr. 716 (1907).

<sup>9)</sup> M. Salzmann, *Arch. f. exp. Pathol. u. Pharmacol.* **70**, 233 (1912).

<sup>10)</sup> E. Hanschmidt, *Biochem. Zeitschr.* **51**, 171 (1913).

Am isolierten Warmblüterherzen läßt sich nach Landsberg<sup>1)</sup> die Alkoholwirkung durch Coffein teilweise, durch Adrenalin vollkommen aufheben.

Gewöhnung: Der Alkohol gehört zu den gewöhnbaren Giften, d. h. bei fortgesetzter Aufnahme ist der tierische Organismus imstande, immer größere Gaben zu ertragen, so daß schließlich einerseits berauschende Gaben scheinbar ohne Wirkung sind, andererseits sogar tödliche ohne sichtbare Schädigung aufgenommen werden können. Obwohl diese Tatsachen sicher so lange bekannt sind, als Alkohol von den Menschen als Genußmittel gebraucht wird, so hat man doch erst vor nicht allzu langer Zeit angefangen, sich mit dem Mechanismus der Gewöhnung experimentell zu befassen.

Die Angaben von Marmaldi<sup>2)</sup>, daß man Tiere gegen Alkohol ebenso immunisieren könne wie beispielsweise gegen Diphtherietoxin, daß also die Angewöhnung auf Bildung eines Antitoxins beruht, kann der Kritik heutzutage nicht mehr standhalten. Darüber jedoch, ob die Angaben Marmaldis, über den Alkohol im besonderen experimentell nachgeprüft worden sind, waren Literaturangaben nicht zu finden. Einen Aufschluß verdanken wir Pringsheim<sup>3)</sup>, der Ratten und Kaninchen allmählich an Alkohol gewöhnte und zeigte, daß gewöhnte und nicht gewöhnte Tiere zwar die gleichen Mengen von Alkohol oxydieren, daß aber die Verbrennung bei den gewöhnten Tieren in wesentlich kürzerer Zeit vor sich geht, etwa in  $\frac{1}{3}$  der Zeit. Schweisheimer<sup>4)</sup> konnte diese Ergebnisse durch Versuche am Menschen bestätigen und erweitern. Es wurde 1,57 cc absoluter Alkohol pro Kilogramm Körpergewicht in Form eines 10,35% Weines verabreicht. Es fand sich, daß die Konzentration des ins Blut übergegangenen Alkohols beim nicht gewöhnten Organismus höher ist als beim gewöhnten. Beim nicht gewöhnten Organismus ist der größte Alkoholgehalt des Blutes nach  $1\frac{1}{2}$  bis 2 Stunden erreicht, hält sich einige Zeit auf etwa gleicher Höhe und fällt langsam ab. Beim gewöhnten Organismus dagegen steigt der Alkoholgehalt sehr rasch zu seinem Gipfelpunkt an, um nach kurzem Verweilen sehr schnell abzufallen. Beim Nichtgewöhnten bleibt eine hohe Konzentration 5 Stunden (gegen 2 Stunden) bestehen. Beim Gewöhnten ist der Alkohol nach  $7\frac{1}{2}$  Stunden, in etwa der Hälfte der Zeit in Vergleich zum Nichtgewöhnten, verschwunden. Gabbe<sup>5)</sup> verabfolgte den Alkohol intravenös, und zwar 0,3 g Alkohol pro Kilogramm Gewicht, in 10% Lösung und sah beim gewöhnten Organismus ebenfalls ein schnelleres Verschwinden als beim Nichtgewöhnten. Im Gegensatz dazu stehen die Ergebnisse von Balthazard und Larue<sup>6)</sup>, die am Hunde fanden, daß der Alkohol vom gewöhnten Organismus nicht schneller verbrannt werde. Sie kommen daher zu dem Schluß, daß die Ergebnisse der anderen Untersucher sich nicht auf den Hund übertragen lassen. Dieser Befund der genannten Untersucher steht aber allein da; denn auch Völtz und Dietrich<sup>7)</sup> kommen in ihren sorgfältigen Untersuchungen zu dem Ergebnis, daß der gewöhnte Organismus den Alkohol vom Magen aus nicht nur schneller resorbiert, sondern nach der Resorption auch ein wenig schneller oxydiert. Nach Zufuhr von 2 cc Alkohol abs. pro Kilogramm Hund werden innerhalb 10 Stunden 72% der eingeführten Menge von ungewöhnten, 73%

1) A. Landsberg, Inaug.-Diss. Petersburg 1909.

2) L. Marmaldi, Giorn. internaz. d. scienze med. **20**, H. 17 (1898), zit. nach Malys Jahresber. d. Tierchemie **28**, 95 (1898).

3) J. Pringsheim, Biochem. Zeitschr. **12**, 143 (1908).

4) W. Schweisheimer, Dtsch. Arch. f. klin. Med. **109**, 271 (1913).

5) E. Gabbe, Dtsch. Arch. f. klin. Med. **122**, 81 (1917).

6) Balthazard u. Larue, Compt. rend. de la soc. de biol. **84**, 343 (1921).

7) W. Völtz u. W. Dietrich, Biochem. Zeitschr. **68**, 118 (1915).

von gewöhnten Tieren verbrannt. Nach 15 Stunden sind die entsprechenden Zahlen 86,9% und 90,5%.

So wertvoll die Erklärung Pringsheim's ist, so kann sie doch nicht vollkommen befriedigen. Die Wirkung des Alkohols ist, wie auch Schweisheimer ausdrücklich hervorhebt, zweifellos von seiner Konzentration im Blute abhängig. Wenn nun der Alkohol aus dem Magen oder Unterhautzellgewebe resorbiert wird, so wird die Konzentration im Blute infolge der schnelleren Verbrennung des resorbierten Alkohols beim gewöhnten Organismus sicher geringer sein müssen als beim nicht gewöhnten Tier. Für diesen Fall würde die Erklärung von Pringsheim ausreichen. Sie muß aber im Stich lassen, wenn auch bei intravenöser Injektion, also bei augenblicklicher Resorption der verabreichten Mengen gewöhnte Tiere geringe oder gar keine Wirkung im Vergleich zu den Nichtgewöhnten zeigen. Nach Pringsheim könnte die Wirkung wohl kürzere Zeit andauern, könnte aber, wenigstens anfangs, an Intensität nicht geringer sein. Man muß also zur Erklärung auch eine gewisse Immunität, Gewöhnung der Organe an die höheren Konzentrationen annehmen.

Für diese Anschauung sprechen auch die Ergebnisse der Versuche von Frank-Daniel<sup>1)</sup>, dem es gelang, einen Stamm von *Stentor coeruleus* und *Spirostomum ambiguum* an die Giftwirkungen des Alkohols zu gewöhnen. Da die Tiere sich in einer Giftlösung von bestimmter Konzentration befinden, so muß sich der Organismus schließlich für die vorhandene Alkoholkonzentration absättigen (siehe Einleitung zu Inhalationsanästhetica). Bei dem fast augenblicklichen Übertritt des Alkohols in den Organismus der Tiere unter den genannten Bedingungen, kann die Erklärung Pringsheims von der schnelleren Zerstörung des Alkohols nicht zutreffen. Auch hier muß eine Art histiogener Immunität angenommen werden, ebenso wenn es gelingt, Bakterien an Alkohol zu gewöhnen [Balser<sup>2)</sup>].

## Andere Alkohole.

Die Wirkung sämtlicher Alkohole der aliphatischen Reihe ist grundsätzlich im allgemeinen die gleiche, wie sie bei der Besprechung des Äthylalkohols geschildert wurde, nur bestehen erhebliche Unterschiede in quantitativer Beziehung. Die qualitativ gleiche Wirkung ist um so stärker, je größer das Molekulargewicht ist. Dieses Gesetz ist zum erstmal von Richardson<sup>3)</sup> aufgestellt worden und trifft nicht allein für die Alkohole, sondern auch für alle homologen Reihen zu. Die Wirkungsgröße soll nach den Angaben verschiedener Forscher, z. B. Fühner<sup>4)</sup>, im Verhältnis zu  $1 : 3 : 3^2 : 3^3 \dots 3^{n-1}$  zunehmen. Die Versuche Richardsons wurden vielfach nachgeprüft und im allgemeinen bestätigt. Die Zunahme der Wirkungsgröße jedes folgenden Gliedes der homologen Reihe um das Dreifache trifft allerdings, wie wir bald sehen werden, nicht ganz genau zu.

Am häufigsten wurden Methyl-, Äthyl-, Propyl-, Butyl- und Amylalkohol untersucht, während die höheren Glieder der Alkoholreihe nur gelegentlich einmal in den Kreis der Untersuchungen gezogen wurden. Über die chemischen und physikalischen Eigenschaften der einzelnen Alkohole gibt die folgende Tabelle Aufschluß.

<sup>1)</sup> J. Frank-Daniel, Journ. of exp. Zoolog. 6, 571 (1909).

<sup>2)</sup> E. Balser, Inaug.-Diss. Gießen 1914.

<sup>3)</sup> B. W. Richardson, Med. Times & Gaz. 1869, II, 703 Dez.

<sup>4)</sup> H. Fühner, Arch. f. exp. Pathol. u. Pharmacol. 51, 1. 1904. 53, 69. 1905. Zeitschr. f. Biol. 57, 465. 1912.



Tabelle 38.

Name des Alkohols	Formel	Molekular-Gewicht	Spez. Gewicht bei 20°/4°	Siedepunkt	Differenz der Siedep.	Dampfdichte	Löslichkeit in Wasser	Löslichkeit in Fett
Methyl	$\text{CH}_3\text{OH}$	32	0,796	64,8	13,6	17	$\infty$	in jedem Verhältnis
Äthyl	$\text{C}_2\text{H}_5\text{OH}$	46	0,789	78,4	19,0	23	$\infty$	"
Propyl	$\text{C}_3\text{H}_7\text{OH}$	60	0,805	97,4	19,5	30	$\infty$	"
Butyl	$\text{C}_4\text{H}_9\text{OH}$	74	0,810	116,9	20,9	37	1:12	"
Amyl	$\text{C}_5\text{H}_{11}\text{OH}$	88	0,817	137,8	19,4	44	1:73 <sup>1)</sup>	"
Hexyl	$\text{C}_6\text{H}_{13}\text{OH}$	102	0,820	157,2	18,3	nach Hemmeter	unlöslich	"
Heptyl	$\text{C}_7\text{H}_{15}\text{OH}$	116	0,834	175,5	20,0	"	"	"
Octyl	$\text{C}_8\text{H}_{17}\text{OH}$	130	0,838	195,5	18,0	"	"	"
Nonyl	$\text{C}_9\text{H}_{19}\text{OH}$	144	0,842	213,5		"	"	"
Propyl	$\text{CH}_3 \cdot \text{CH}_2 \cdot \text{CH}_2 \cdot \text{OH}$	60	0,805	97,6				
Isopropyl	$\text{CH}_3 \cdot \text{CH}(\text{OH}) \cdot \text{CH}_3$	60	0,789	82,8				
Butyl	$\text{CH}_3 \cdot \text{CH}_2 \cdot \text{CH}_2 \cdot \text{CH}_2 \cdot \text{OH}$	74	0,810	116,9				
Sekund. Butyl	$\text{CH}_3 \cdot \text{CH}(\text{OH}) \cdot \text{CH}_2 \cdot \text{CH}_3$	74	0,819	99,0				
Isobutyl	$(\text{CH}_3)_2 \text{CH} \cdot \text{CH}_2 \cdot \text{OH}$	74	0,800	106,4				
Tertiär. Butyl	$(\text{CH}_3)_3 \text{C} \cdot \text{OH}$	74	0,779	82,9				

<sup>1)</sup> Eigene Untersuchung.

Die Wirkungen der verschiedenen Alkohole verhalten sich im einzelnen wie folgt:

Sie vermögen in höheren Konzentrationen **Eiweißsubstanzen** *in vitro* zu fällen [Spiro<sup>1)</sup>]. Die Mengen, die dazu notwendig sind, betragen von

Methylalkohol . . . . .	17—20%
Äthylalkohol . . . . .	16—18%
Butylalkohol . . . . .	4—6%
Amylalkohol . . . . .	2—4%

Simon<sup>2)</sup> hat sich mit der Einwirkung des Methyl-, Äthyl- und Propylalkohols auf die Eiweißsubstanzen des Serums näher beschäftigt. In höheren Konzentrationen wirken die verschiedenen Alkohole auf Kolloide, wie z. B. auf die Fibrinflocke, entquellend, was für die fünf ersten Glieder der Alkoholreihe von Kochmann<sup>3)</sup> nachgewiesen wurde. Fermente werden durch höhere Konzentrationen aller Alkohole abgetötet. 50% Methylalkohol, 20% Propyl- und 5% Amylalkohol töten die Zymase [Bokorny<sup>4)</sup>]. Nach Laborde<sup>5)</sup> befördern in bestimmter Verdünnung Methyl- und Isobutylalkohol die Wirkung des Pepsins und Trypsins, während Äthyl- und Propylalkohol die Verdauung *in vitro* hemmen oder doch verlangsamen. Linossier<sup>6)</sup> fand gleichfalls eine Verminderung der verdauenden Kraft von Trypsin und Pepsin durch 2proz Lösungen verschiedener Alkohole:

Tabelle 39.

Alkohole 2%	Verminderung der verdauenden Kraft in %	
	des Pepsins	des Trypsins
Äthylalkohol . . . . .	6%	7%
Propylalkohol . . . . .	13%	17%
Butylalkohol . . . . .	29%	28%
Amylalkohol . . . . .	69%	34%

Auch die Wirkung des Labfermentes des menschlichen Magens, sowie die Invertierung der Saccharose wird in derselben Gesetzmäßigkeit gehemmt. Der Methylalkohol wirkt dabei ebenfalls hemmend, der Amylalkohol aber entfaltet eine verhältnismäßig schwache Wirkung, da seine Wasserlöslichkeit zu gering ist. Diese Versuche über die Einwirkung der Alkohole auf die Verdauungskraft der Fermente wurde auch von Ferranini<sup>7)</sup> bestätigt, der zeigte, daß Propyl- und Amylalkohol eine wesentlich stärkere Hemmung hervorrufen als der Äthyl- und Methylalkohol. Chapman<sup>8)</sup> hat gleichfalls an Fermenten, Lipase, Invertase usw., eine Hemmungswirkung der verschiedenen Alkohole, die dem Richardsonschen Gesetz folgt, erwiesen. Ähnliche Ergebnisse haben Vernon<sup>9)</sup>, sowie Batelli und Stern<sup>10)</sup> mit Gewebsoxydasen erzielt. Ebenso werden die den Fermentwirkungen ähnlichen **katalytischen** Prozesse, z. B. die Zersetzung

<sup>1)</sup> K. Spiro, Hofmeisters Beitr. z. chem. Physiol. u. Pathol. 4, 300. 1904.

<sup>2)</sup> J. Simon, Arch. di fisiol. 5, 479. 1908.

<sup>3)</sup> M. Kochmann, noch nicht veröffentlichte Untersuchungen.

<sup>4)</sup> Th. Bokorny, Allg. Brauer- u. Hopfenzeitg. 53, 973. 1913.

<sup>5)</sup> E. Laborde, Compt. rend. de la soc. de biol. 51, 821. 1899.

<sup>6)</sup> G. Linossier, Compt. rend. de la soc. de biol. 51, 887. 1899.

<sup>7)</sup> A. Ferranini, Riforma med. 1890, Nr. 188; zit. nach Virchow-Hirsch, Jahrb. 1891, I. 458.

<sup>8)</sup> G. H. Chapman, Intern. Zeitschr. f. phys.-chem. Biol. 1, 293. 1914.

<sup>9)</sup> H. M. Vernon, Journ. of Physiol. 44, 150. 1912; 45, 197. 1912. Biochem. Zeitschr. 7, 374. 1912 u. 66, 202. 1914.

<sup>10)</sup> F. Batelli u. L. Stern, Biochem. Zeitschr. 52, 286. 1913.

des Wasserstoffsuperoxyds durch Platin in gleicher Weise durch die Alkohole gehemmt, wobei bemerkenswert ist, daß diese Wirkung teilweise reversibel gestaltet werden kann.

**Für Bakterien und Sproßpilze** ist nach Bokorny<sup>1)</sup> der Methylalkohol eine gute Kohlenstoffquelle, der auch für grüne Pflanzen als Nährstoff dienen kann, und zwar nicht nur für Algen, sondern auch für Blütenpflanzen. Wasserkulturen von Feuerbohnen und Erbsen usw. nehmen in  $\frac{1}{2}$ —1% Lösung des Methylalkohols eine bessere Entwicklung als die Kontrollpflanzen. Das Wachstum von Keimlingen wird durch Methylalkohol von 0,5—2% gefördert, durch Propyl-, Isobutyl- und Amylalkohol geschädigt. Die höheren Alkohole haben auf das Pflanzenwachstum nach dem genannten Forscher einen schädigenden Einfluß. Coupin<sup>2)</sup> kommt zu dem Ergebnis, daß Amyl-, Butyl- und Propylalkohol für Schimmelpilze (*Sterigmatocystis nigra*) schädlich sind, Methylalkohol keine Wirkung zeigt, und Äthylalkohol assimilierbar ist.

Es kann kein Zweifel obwalten, daß die scheinbar gegensätzliche Wirkung der niederen und höheren Glieder der homologen Reihe lediglich von der Dosierung abhängt. Die fördernde Wirkung eignet den kleinen Konzentrationen, die großen Konzentrationen schädigen. Da aber die niedrigen Glieder eine schwächere Wirkung ausüben als die höheren, so ist die gleiche Konzentration in Prozenten beispielsweise des Amylalkoholes schon schädlich, des Methylalkohols aber fördernd, und das Richardsonsche Gesetz findet auf diese Weise auch hier seine Bestätigung. Tsukamoto<sup>3)</sup> kommt bei seinen Versuchen an Algen ebenfalls zu dem gleichen Ergebnis. In einer 0,5proz. Lösung von Amylalkohol sterben Algen nach 1 Tage, in einer gleichen Konzentration von Butylalkohol nach 3 Tagen, von Isobutylalkohol nach 4 Tagen, von tertiärem Butylalkohol noch später. Propylalkohol und die niedrigeren Glieder waren weniger wirksam. Der Äthylalkohol tötet schneller als der Methylalkohol. Höhere Pflanzen (aber auch Kaulquappen) werden von den verschiedenen Alkoholen in ihren Lebensäußerungen in mit dem Molekulargewicht steigendem Ausmaße geschädigt.

Wirgin<sup>4)</sup> hat mit den verschiedenen Alkoholen Desinfektionsversuche an *Staphylococcus aureus* und Milzbrandsporen angestellt. Es zeigte sich hier ebenfalls, daß die Desinfektionskraft mit dem Molekulargewicht steigt. 60 bis 70% Methylalkohol, 60% Äthylalkohol, 30% Propylalkohol haben die stärkste entwicklungshemmende und keimtötende Wirkung gegenüber trockenen Bakterien. Von den schwerlöslichen Alkoholen sind die gesättigten Lösungen am wirksamsten. Die Desinfektionskraft der eben genannten Alkoholmischungen entspricht etwa der einer 3proz. Phenollösung. Sowohl nach Koch wie nach Wirgin haben folgende Konzentrationen die gleiche Desinfektionswirkung:

Methylalkohol . . . . .	8%,
Äthylalkohol . . . . .	6%,
Propylalkohol . . . . .	4%,
Butylalkohol . . . . .	2%,
Amylalkohol . . . . .	1%.

Nach Christiansen<sup>5)</sup> und Boruttau<sup>6)</sup> eignet sich Propylalkohol bzw. Isopropylalkohol sehr gut zur Haut- und Wunddesinfektion.

<sup>1)</sup> Th. Bokorny, Zentralbl. f. Bakt. **30**, 53. 1911; Biochem. Zeitschr. **50**, 87. 1913.

<sup>2)</sup> H. Coupin, Compt. rend. de l'Acad. des Sc. **138**, 389. 1904.

<sup>3)</sup> M. Tsukamoto, Journ. of the college of Sc. Tokio 1894, zit. nach Malys Jahresbericht **24**, 84. 1894.

<sup>4)</sup> G. Wirgin, Zeitschr. f. Hyg. **46**, 149. 1904.

<sup>5)</sup> J. Christiansen, Zeitschr. f. physiol. Chemie **102**, 275. 1918.

<sup>6)</sup> W. Boruttau, Dtsch. med. Wochenschr. 1921, S. 747.



Auch an niederen Tieren wurde das Richardsonsche Gesetz vielfach auf seine Richtigkeit geprüft. So zeigte Tsukamoto<sup>1)</sup> an Ostrakoden und Infusorien die lähmende Wirkung der Alkohole in mit dem Molekulargewicht steigendem Maße und Fühner<sup>2)</sup> wies nach, daß die Entwicklung von Seeigeleiern (*Strongylocentrotus lividus* und *Psammechinus miliaris*) durch die Alkohole gehemmt wird. Dabei zeigte sich Propylalkohol drei- bis viermal giftiger als Äthylalkohol und dieser wieder dreimal wirksamer als Methylalkohol. Die sekundären Alkohole und die mit verzweigter Kette haben eine geringere toxische Wirkung.

Tabelle 40.

Alkohol	Mol pro Liter	Unterschied
Methyl	0,719	
Äthyl	0,408	1,8
n-Propyl	0,136	3,0
n-Butyl	0,0454	3,0
n-Heptyl	0,00172	
n-Octyl	0,00051	3,0

An den contractilen Vakuolen von Vorticellen stellte Gallina<sup>3)</sup> seine Versuche an und Loeb<sup>4)</sup> fand, daß die Umwandlung von negativem zu positivem Heliotropismus bei Süßwassercrustaceen durch jeden höheren Alkohol in dreifach geringerer Konzentration erfolge. Diese Zunahme der Wirkung entspricht nicht nur dem Richardsonschen Gesetz, sondern auch der Regel Traubes, der feststellte, daß mit steigendem Molekulargewicht eine Abnahme der Oberflächenspannung um das Dreifache vorhanden ist.

Die Plasmolyse von Pflanzenzellen (*Allium cepa*) und die Hämolyse roter Blutkörperchen wurde teils von Vandeveld<sup>5)</sup>, teils von Fühner und Neubauer<sup>6)</sup> sowie von Eiger<sup>7)</sup> untersucht. Auch hier nahm der Wirkungsgrad mit dem Molekulargewicht zu. Jedoch verhalten sich, wie auch sonst häufig, die Alkohole mit verzweigter Kette anders, da sie schwächere hämolytische Eigenschaften besitzen als die normalen Alkohole.

Tabelle 41. (Nach Fühner.)

Alkohole	Hämolytische Konzentration Mol im Liter	Unterschied
Methyl	7,34	2,3
Äthyl	3,24	3,0
n-Propyl	1,08	3,4
n-Butyl	0,318	3,5
n-Amyl	0,091	2,7
n-Hexyl	0,034	2,8
n-Heptyl	0,012	3,0
n-Octyl	0,004	

Nach Eiger<sup>7)</sup> beginnt die hämolytische Wirkung bei einer Konzentration von 8 Vol. % Methylalkohol und 5 Vol. % Äthylalkohol. Vollkommene Hämolyse

<sup>1)</sup> M. Tsukamoto, l. c.

<sup>2)</sup> H. Fühner, Archiv f. experim. Pathol. u. Pharmacol. **51**, 1. 1904; **52**, 69. 1905; Zeitschr. f. Biol. **57**, 465. 1912.

<sup>3)</sup> R. Gallina, Zeitschr. f. allg. Physiol. **16**, 419. 1914.

<sup>4)</sup> J. Loeb, Biochem. Zeitschr. **23**, 93. 1909.

<sup>5)</sup> A. J. J. Vandeveld, Bull. de l'assoc. belge d. chim. **17**, 253. 1903; **19**, 288. 1905.

<sup>6)</sup> H. Fühner u. E. Neubauer, Archiv f. experim. Pathol. u. Pharmacol. **56**, 333. 1907.

<sup>7)</sup> M. Eiger, Zeitschr. f. Immunitätsforsch. **9**, 238. 1911.

lyse trat bei 15% Lösungen von Äthyl- und 35% Methylalkohol ein. Durch 65% Methyl- und 55% Äthylalkohol werden die Erythrocyten agglutiniert.

Folgende Tabelle gibt die Konzentration der verschiedenen Alkohole im Vergleich zum Äthylalkohol (= 100) wieder (Vandeveldt).

Tabelle 42.

Alkohole	Wirksame Konzentration
Methylalkohol . . . . .	> 100
Äthylalkohol . . . . .	100
Isopropylalkohol . . . . .	46,62
Isobutylalkohol . . . . .	28,79
Amylalkohol . . . . .	12,52
Heptylalkohol . . . . .	0,84
Octylalkohol . . . . .	0,89

An Gänseerythrocyten hat Warburg<sup>1)</sup> eine Verminderung der Oxydationsvorgänge unter der Einwirkung der verschiedenen Alkohole auf  $\frac{1}{2}$ — $\frac{1}{3}$  der regelrechten Größe feststellen können, und zwar erwies sich wirksam:

Tabelle 43.

	In einer Konzentration von mehr als.
Methylalkohol . . . . .	16 Gew.%
Äthylalkohol . . . . .	7,3 Gew.%
Propylalkohol (Iso) . . . . .	4,8 Gew.%
Butylalkohol (N) . . . . .	1,1 Gew.%
Amylalkohol (Gärungs-) . . . . .	0,4 Gew.%
Amylalkohol (Dimethylcarbinol) . . . . .	1,6 Gew.%

Breyer<sup>2)</sup> hat die Wirkung der fünf ersten einatomigen Alkohole auf das Flimmerepithel untersucht. Sofort nach Einwirkung der Lösung  $\frac{1}{10}$ — $\frac{7}{10}$  n tritt eine einige Sekunden bis  $\frac{1}{4}$  Minute währende, sehr starke Einschränkung der Flimmertätigkeit ein. An sie schließt sich eine vermehrte Bewegung über das regelrechte Verhalten hinaus an, und als dritte Erscheinung folgt schließlich Lähmung und Stillstand. Durch Zufuhr indifferenten Flüssigkeit können die Epithelien wieder belebt werden, wenn die Einwirkung der Alkohole nicht allzu lange gedauert hat. Diese Vorgänge verlaufen im allgemeinen um so schneller und heftiger, je höher das Molekulargewicht und die Konzentration der Lösungen ist, wenigstens was die Giftwirkung anbetrifft. Die erregende Wirkung hat bei  $\frac{1}{2}$  n-Methyl- und Äthylalkohol und bei  $\frac{1}{5}$  n-Propylalkohol ihr Optimum. Auch durch diese Versuche wird das Richardsonsche Gesetz im allgemeinen bestätigt. Doch scheinen dünnere Lösungen von Methylalkohol,  $\frac{1}{2}$ — $\frac{1}{10}$  n, giftiger zu sein als die entsprechenden Lösungen des Äthylalkohols, während bei höheren Konzentrationen der Äthylalkohol stärkere toxische Eigenschaften entfaltet. Breyer glaubt, daß bei den dünneren Lösungen, die natürlich lange Zeit einwirken müssen, um eine Schädigung des Flimmerepithels hervorzurufen, Umsetzungsprodukte des Methylalkohols eine Rolle spielen könnten.

Die Resorptions- und Ausscheidungsverhältnisse bieten, soweit sie überhaupt untersucht sind [Kautzsch<sup>3)</sup>] nichts Wesentliches dar und stimmen mit dem überein, was auch schon beim Äthylalkohol erörtert worden ist. Dieser und der Methylalkohol scheinen bezüglich der Ausscheidung allein näher untersucht worden zu sein. Wenn am Schluß dieses Abschnittes die besondere Giftigkeit des letzteren erörtert werden wird, werden diese Untersuchungen über die Ausscheidung noch näher beleuchtet werden müssen. Auch die Verände-

<sup>1)</sup> O. Warburg, Zeitschr. f. physiol. Chemie 69, 452. 1910.

<sup>2)</sup> H. Breyer, Pflügers Arch. f. d. ges. Physiol. 99, 481. 1904.

<sup>3)</sup> M. Kautzsch, Inaug.-Diss. Halle 1889.

runge, die mit dem eingeführten Alkohol im Organismus vor sich gehen, sind ebenfalls nur beim Methyl- und Äthylalkohol näher untersucht worden. Außerdem wissen wir, daß die tertiären Alkohole sich im Organismus des Kaninchens, aber nicht in dem des Hundes und Menschen mit Glucuronsäure paaren. Zu 22% werden sie außerdem unverändert vom Kaninchen durch die Atmung ausgeschieden, und beim Hund beträgt die Ausscheidungsgröße durch die Atmung sogar 70% [Pohl<sup>1</sup>].\*)

Die lokale Wirkung sämtlicher Alkohole ist überall die gleiche und schon beim Äthylalkohol besprochen [vgl. Buchner, Fuchs und Megele<sup>2</sup>].

Auch die Wirkung auf das zentrale und periphere Nervensystem ist bei allen Alkoholen im wesentlichen dieselbe, indem nach kurz dauernder Erregung eine Lähmung eintritt. Die zentralen Wirkungen sind mit Ausnahme des Äthyl- und Methylalkohols nur noch gelegentlich beim Amylalkohol untersucht worden. So fand Straus<sup>3</sup>) nach Einführung von 5—6 g mit Wasser verdünntem Amylalkohol in den Magen von Kaninchen eine 4—5 Stunden dauernde Narkose. Der Amylalkohol hat als Hauptbestandteil des Fuselöls und damit als Verunreinigung des Kornbranntweins eine toxikologische Bedeutung, weil eben seine Giftigkeit so sehr viel stärker ist als die des Äthylalkohols. Eine besondere Wirkung scheint ihm außer dem kratzenden Geschmack und Geruch nicht zuzukommen [vgl. Zuntz<sup>4</sup>].

Am peripheren Nervensystem haben mit den verschiedenen Alkoholen Efron<sup>5</sup>), Breyer<sup>6</sup>) und Räther<sup>7</sup>) Versuche angestellt. Alle kamen zu demselben Ergebnis, daß die Wirksamkeit mit dem Molekulargewicht steigt, Breyer am motorischen Nerven, Räther am sensiblen Nerven und an sensiblen und sensorischen Nervenendigungen. Die Leitung für zentripetale Reize war im Froschischiaicus nach durchschnittlich 3—4 Minuten aufgehoben durch

$\frac{6}{1}$	Normallösung des Methylalkohols	= 24,00%	= 1
$\frac{2}{1}$	„ „ Äthylalkohols	= 11,24%	= 3
$\frac{1}{3}$	„ „ Propylalkohols	= 2,5 %	= 18
$\frac{1}{6}$	„ „ Butylalkohols	= 1,5 %	= 36
$\frac{1}{20}$	„ „ Amylalkohols	= 0,54%	= 120

Reizung (chemischer Reiz) der sensiblen Nerven in der Cornea des Frosches wird hervorgerufen durch

Methylalkohol . . . . .	$\frac{3}{1}$	Normallösung	= 12 %	= 1
Äthylalkohol . . . . .	$\frac{1}{1}$	„	= 5,6 %	= 3
Propylalkohol . . . . .	$\frac{1}{9}$ — $\frac{1}{10}$	„	= 0,8 %	= 30
Butylalkohol . . . . .	$\frac{1}{30}$	„	= 0,33%	= 90
Amylalkohol . . . . .	$\frac{1}{75}$	„	= 0,14%	= 225

Bei Versuchen an der menschlichen Zungenschleimhaut und am Froschbein

\*) Neuere Untersuchungen von Pohl (Biochem. Zeitschr. 127, 66, 1922) zeigen, daß der Isopropylalkohol teilweise als solcher, teilweise als Aceton in geringem Umfang durch die Atmung ausgeschieden wird. Der größte Teil jedoch wird im Organismus des Hundes und Kaninchens verbrannt, und zwar nach Eingabe von etwa 1 ccm pro kg Tier zu 87,5%. Isopropylalkohol verhält sich also ähnlich wie Äthylalkohol, dem er auch darin gleicht, daß eine Gewöhnung möglich ist. Der Eiweißstoffwechsel erwachsener Tiere und das Wachstum junger Individuen wird durch mäßige Gaben nicht beeinflusst.

<sup>1</sup>) J. Pohl, Arch. f. experim. Pathol. u. Pharmakol. Suppl.-Bd. 1908, S. 427.

<sup>2</sup>) H. Buchner, Fuchs, F. u. Megele, L., Arch. f. Hyg. 40, 347. 1901.

<sup>3</sup>) Straus, Compt. rend. de la soc. de biol. 1887, S. 54, zit. nach Malys Jahrb. 17, 51. 1887.

<sup>4</sup>) N. Zuntz, Verein f. Spiritusfabr. 1889, Febr.

<sup>5</sup>) J. Efron, Arch. f. d. ges. Physiol. 36, 467. 1885.

<sup>6</sup>) H. Breyer, Arch. f. d. ges. Physiol. 99, 481. 1904.

<sup>7</sup>) M. Räther, Inaug.-Diss. Tübingen 1905.



wurden ähnliche Verhältnisse gefunden. Schmeckversuche ergaben einen Schwellenwert des

Methylalkohols	bei $\frac{3}{1}$	Normallösung	= 12,0 ‰ = 1
Äthylalkohols	„ $\frac{1}{1}$	„	= 5,6 ‰ = 3
Propylalkohols	„ $\frac{1}{10}$	„	= 0,75 ‰ = 30
Butylalkohols	„ $\frac{1}{25}$	„	= 0,38 ‰ = 75
Amylalkohols	„ $\frac{1}{75}$	„	= 0,14 ‰ = 225

Ähnliche Versuche über den Schwellenwert einatomiger Alkohole für Geruchs- und Geschmacksempfindungen hat Hallenberg<sup>1)</sup> [vgl. Zwaardemaker<sup>2)</sup>] angestellt.

Daß durch sehr hohe Konzentrationen der Alkohole schwere nekrotische Veränderungen in den vom Alkohol durchtränkten Nervenfasern entstehen, wurde von Pitres und Vaillard<sup>3)</sup> für Methyl- und Äthylalkohol festgestellt.

Am quergestreiften Muskel läßt sich nach Blumenthal<sup>4)</sup> die mit dem Molekulargewicht zunehmende Toxizität ebenfalls zeigen. Die scheinbare Ausnahme, die er beim Methylalkohol fand, ist, wie Verzá<sup>5)</sup> hervorhebt, darauf zurückzuführen, daß das verwendete Präparat nicht rein gewesen ist. In dünnen Konzentrationen steigern die Alkohole die Erregbarkeit, in höheren lähmen sie unter vorausgehender Steigerung. Auch am curarisierten Muskel lassen sich die gleichen Erscheinungen für Methyl- und Äthylalkohol nachweisen (Verzá<sup>5)</sup>). Nach Kemp<sup>6)</sup> wirkt der n-Propyl- und n-Butylalkohol stärker auf die quergestreifte Frostmuskulatur ein als die isomeren Verbindungen, was mit den Versuchen anderer Forscher an anderen Versuchsobjekten gut übereinstimmt. Bei dem Butylalkohol besitzt der tertiäre Butylalkohol die geringste Toxizität, die dann vom sekundären über den Isobutylalkohol zum normalen Butylalkohol ansteigt.

Vergleichende Untersuchungen über die Wirkungen der Alkohole auf das Kalt- und Warmblüterherz sind vielfach angestellt worden. Dold<sup>7)</sup> fand am isolierten Frosherzen, daß geringere Konzentrationen von Methyl-, Äthyl-, Propyl- und Butylalkohol eine vorübergehende Steigerung der Pulsfrequenz und der Energie der Kontraktionen hervorrufen. Mit steigendem Molekulargewicht treten die erregenden Einflüsse gegen die lähmenden immer mehr zurück, die Toxizität nimmt zu. (Abb. 24).

Auch Macht bestätigte durch Versuche am Frosherzen die Richardsonsche Regel und zeigte, daß die Isoalkohole weniger giftig sind als die normalen. Nach Di Cristina und Pentimalli<sup>8)</sup> besitzen Äthyl-, Butyl- und Amyl-

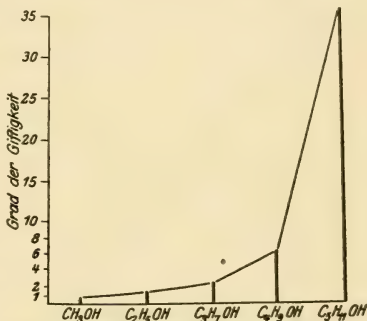


Abb. 24. Wirkungsgrad der fünf ersten Alkohole auf das Herz (nach Dold).

<sup>1)</sup> B. A. Hallenberg, Skand. Archiv f. Physiol. **31**, 74. 1914.

<sup>2)</sup> H. Zwaardemaker, Die Physiologie des Geruchs. Leipzig 1895.

<sup>3)</sup> A. Pitres u. A. Vaillard, Compt. rend. de la soc. de biol. 1888, S. 550, zit. nach Zentralbl. f. Physiol. **2**, 543. 1888.

<sup>4)</sup> A. Blumenthal, Arch. f. d. ges. Physiol. **62**, 513. 1896.

<sup>5)</sup> F. Verzá, Arch. f. d. ges. Physiol. **128**, 398. 1909.

<sup>6)</sup> H. P. Kemp, Journ. of Physiol. **37**, XLIX. 1908.

<sup>7)</sup> H. Dold, Arch. f. d. ges. Physiol. **112**, 600. 1906.

<sup>8)</sup> G. di Cristina u. F. Pentimalli, Arch. di fisiol. **8**, 131. 1910.

alkohol in keiner noch so kleinen Konzentration eine erregende, sondern immer nur eine lähmende Wirkung auf das Schildkrötenherz. Die Arbeitsleistung wird immer vermindert. Auch Vernon<sup>1)</sup> konnte zeigen, daß die Contractilität des Schildkrötenherzens durch die Alkohole geschädigt wird, daß aber die Schädigung durch Auswaschen mit giftfreier Ringerlösung sehr leicht reversibel gestaltet werden kann. Unter den Butylalkoholen ist der normale Alkohol am stärksten toxisch, weniger schädigend wirken der Isobutylalkohol und der sekundäre Butylalkohol, und am wenigsten toxisch ist der tertiäre. Die isomeren Propylalkohole zeigen ein gleiches Verhalten. Die Giftigkeit der Alkohole geht einigermaßen mit ihren hämolytischen Fähigkeiten parallel. In Versuchen am Hundeherzen, das nach der Methode von N. Martin isoliert wurde, kommt Hemmeter<sup>2)</sup> zu dem Ergebnis, daß die in 30 Sekunden vom Herzen geförderte Flüssigkeitsmenge durch

Methylalkohol um	19,46 ccm
Äthylalkohol	„ 17,43 „
Propylalkohol	„ 79,70 „
Butylalkohol	„ 161,0 „
Amylalkohol	„ 323,0 „

vermindert werde. Die größere Toxizität der höheren Glieder der homologen Reihe wird mit der zunehmenden Dampfdichte und dem ansteigenden Siedepunkt verglichen. Daß der Äthylalkohol eine geringere Giftigkeit entfaltet als der Methylalkohol, wird damit erklärt, daß der Organismus an Äthylalkohol als einen normalen Bestandteil bereits gewöhnt sei. Die Alkohole wirken um so stärker toxisch (nach Hemmeter) je höher die Temperatur der Blutflüssigkeit ist, die zur Durchströmung des Herzens benutzt wird. Die Versuche von Andropoff<sup>3)</sup> und Kuno<sup>4)</sup> am isolierten Kaninchenherzen ergeben nichts wesentlich Neues. Die Schädigung des Herzens wächst auch hier mit der Zunahme des Molekulargewichts bzw. der Siedepunkte. Sie wirken niemals erregend, sondern immer nur lähmend. Die Schlagzahl allerdings wird nach Andropoff durch geringe Konzentrationen beschleunigt, durch die höheren Konzentrationen aber meistens herabgesetzt (Kuno); die Coronargefäße zeigen Erweiterung. Die Herzen sollen nach mehrmaliger Durchströmung mit Alkohol und nachfolgender Auswaschung mit Lockescher Lösung Gewöhnung an das Gift zeigen.

Kuno hat die einwertigen Alkohole auch am isolierten Darm untersucht und auch hier natürlicherweise die Richardsonsche Regel bestätigt gefunden. Geringe Konzentrationen des Methyl- und Äthylalkohols vermögen die Pendelbewegungen des Kaninchendarms zu beschleunigen, höhere hemmen sie; vom Propylalkohol an aufwärts besitzen alle Konzentrationen nur eine lähmende Wirkung. Wird die Wirkungsgröße des

Methylalkohols mit 1 bezeichnet, so ist die des	
Äthylalkohols . .	2,15
Propylalkohols . .	5,8
Butylalkohols . .	28,3
Amylalkohols . .	66,5

Macht<sup>5)</sup> hat an der glatten Muskulatur des Ureters etwa das gleiche gefunden. Die Isoalkohole erwiesen sich auch hier als weniger giftig.

<sup>1)</sup> H. M. Vernon, Journ. of Physiol. **43**, 325. 1911.

<sup>2)</sup> J. C. Hemmeter, Studies from the Biological Laboratory (Johns Hopkins Univ., Baltimore) **4**, 225. 1889.

<sup>3)</sup> P. W. Andropoff, Inaug.-Diss. Petersburg 1907.

<sup>4)</sup> Y. Kuno, Archiv f. experim. Pathol. u. Pharmacol. **74**, 399. 1913.

<sup>5)</sup> D. J. Macht, Journ. of pharmacol. a. exp. therap. **16**, 1. 1920.

Nach Kast<sup>1)</sup> wird die **Magenschleimhaut** des Hundes nach Eingabe von Propyl-, Butyl- und Amylalkohol stärker geschädigt als durch Äthylalkohol. Resorption und Motilität werden durch sie gehemmt.

Höckendorf<sup>2)</sup> hat die verschiedenen Alkohole auf die Zuckerausscheidung des phlorrhizindiabetischen Hundes untersucht und gibt an, daß die Alkohole mit gerader Anzahl von Kohlenstoffatomen keine Erhöhung der Zuckerausscheidung bewirken, während die mit ungerader Kohlenstoffzahl die Zuckerausscheidung fast immer vermehren und die N-Ausscheidung vermindern. Die gefundenen Zahlen sind jedoch so unregelmäßig, daß die weitgehenden Schlüsse nicht gerechtfertigt erscheinen.

Die Toxizität und die Angaben über manche Wirkungen, die bisher noch keine Berücksichtigung gefunden haben, seien in tabellarischer Form zusammengestellt.

Aus den vorstehenden Versuchen ergibt sich für die Alkohole mit unverzweigter Kette die Richtigkeit des Richardsonschen Gesetzes, soweit es sich um eine reversible und irreversible akute Lähmung durch höhere Konzentrationen handelt. Wahrscheinlich trifft es auch für die Erregung bzw. Erregbarkeitssteigerung in niederen Konzentrationen zu. Die Steigerung des Wirkungsgrades um ungefähr das Dreifache vom niederen zum höheren Gliede der homologen Reihe, scheint aber doch nicht allgemein gültig zu sein, so daß von einem Gesetz in dieser Hinsicht nicht gesprochen werden kann. Die Alkohole, bei denen isomere Verbindungen möglich sind, zeigen insofern ein offenbar gesetzmäßiges Verhalten, als die normalen (primären Alkohole) wirksamer sind als die Isomeren mit verzweigter Kohlenstoffkette.

Allerdings muß hervorgehoben werden, daß Schneegans und v. Mering<sup>3)</sup> auf dem entgegengesetzten Standpunkt stehen wie die übrigen Untersucher, indem sie die Ansicht aussprechen, daß die primären Alkohole weniger narkotisch wirken, als die sekundären, und diese wieder weniger als die tertiären. Die Versuche wurden an Kaninchen angestellt, die die Narkotica mit der Schlundsonde in den Magen einbekamen.

Diese Untersuchungen von Schneegans und v. Mering können jedoch keine allgemeine Bedeutung beanspruchen, da das Gewicht der Tiere nicht angegeben, und die Gabengröße nicht auf kg Körpergewicht berechnet wurde. Außerdem sind die Resorptionsverhältnisse der z. T. sehr schlecht löslichen Substanzen bei der Art der Darreichung nur schwer zu übersehen. Daß mit jedem Alkohol nur ein Versuch angestellt wurde, muß bei der Beurteilung der von den anderen Autoren abweichenden Schlußfolgerung mit berücksichtigt werden.

## Anhang: Methylalkohol, Holzgeist.

Der Methylalkohol, dessen chemische und physikalische Eigenschaften bereits wiedergegeben sind, macht wegen seines eigentümlichen toxischen Verhaltens eine gesonderte Besprechung erforderlich.

Er wird technisch durch trockenes Destillat des Holzes in eisernen Retorten dargestellt. In esterartiger Bindung kommt er nach v. Fellenberg<sup>4)</sup> im Pektin vor. Es ist nicht ausgeschlossen, daß gewisse Vergiftungserscheinungen (Sehstörungen) nach reichlichem Genuß von Obstbranntwein, mit einem durchschnittlichen Gehalt von 2% Methylalkohol, auf diese Weise ihre Erklärung finden.

<sup>1)</sup> L. Kast, Arch. f. Verdauungskr. **12**, 487. 1906.

<sup>2)</sup> P. Höckendorf, Biochem. Zeitschr. **23**, 281. 1910.

<sup>3)</sup> A. Schneegans u. J. v. Mering, Therap. Monatsh. **6**, 327. 1892.

<sup>4)</sup> Th. v. Fellenberg, Mitt. a. d. Gebiete d. Lebensmittelunters. u. Hyg. **6**, H. 1. 1915, zit. nach Zentralbl. f. Biochem. u. Biophysik **19**, Nr. 1657 (1918).



Tabelle 44.  
Narkotische Gaben.

Tierart				Methyl- alkohol	Äthyl- alkohol	Propyl- alkohol	Butyl- alkohol	Amyl- alkohol	Isopropyl- alkohol	Isobutyl- alkohol	Tertiärer Butyl- alkohol	Hexyl- alkohol	Heptyl- alkohol	Octyl- alkohol	Autor
Convoluta rocoffen- sis(Wurm)				0,938 Mol. im Liter	0,304 Mol. im Liter	0,090 Mol. im Liter	0,027 Mol. im Liter								Fühner <sup>1)</sup>
				0,59 Mol. im Liter	0,24—0,28 Mol. im Liter	0,066 Mol. im Liter	0,017 Mol. im Liter	0,0045 Mol. im Liter					0,00028 Mol. im Liter	0,0000846 Mol. im Liter	Fühner <sup>1)</sup>
								(Gärungs-)							
Kaul- quappen	—	8—15 mm	—	1,75 g auf 100=0,57 Mol.i. Ltr.	1,33 g auf 100=0,29 Mol.i. Ltr.	0,67 g auf 100=0,11 Mol.i. Ltr.	0,29 g auf 100=0,038 Mol.i. Ltr.	0,2 g auf 100=0,023 Mol.i. Ltr.	0,77 g auf 100=0,13 Mol.i. Ltr.	0,33 g auf 100=0,045 Mol.i. Ltr.	1,0 g auf 100=0,13 Mol.i. Ltr.				Overton <sup>2)</sup>
	0,5 Tage	6	30 Min.	1,78 g	0,70 g	0,113 g	0,18 g	0,032 g				0,0008 g	0,000183 g	0,000062 g	Vernon <sup>3)</sup>
	2	8,1	30	1,75	1,14	0,43	0,172	0,09				0,023	0,0083	0,0041	
	2,5	8,5	30	1,6	0,61	0,105	0,019	0,0033				0,00067	0,00020	0,000075	
	6	11,2	30	1,55	0,55	0,105	0,017	0,0033				0,00093	0,00025	0,00009	
	12	13,7	30	1,37	0,53	0,105	0,0215	0,0041				0,00098	0,00027	0,000107	
	22	14,7	60	0,98	0,46	0,100	0,0215	0,0042				0,00095	0,00028	0,000107	
	40	16,0	60	0,99	0,41	0,104	0,0223	0,0042				0,00090	0,00035	0,000127	
	83	28,0	60	1,00	0,41	0,101	0,0230	0,0048				0,00115	0,000285	0,000115	

<sup>1)</sup> H. Fühner, Zeitschr. f. Biol. **57**, 465. 1912.

<sup>2)</sup> E. Overton, Studien über die Narkose, Jena 1901.

<sup>3)</sup> H. M. Vernon, Journ. of Physiol. **47**, 15. 1913.

Tabelle 45.

## Tödliche Gaben.

Tierart	Applikationsart	Methylalkohol	Äthylalkohol	Propylalkohol	Butylalkohol	Amylalkohol	Iso-propylalkohol	Iso-butylalkohol	Iso-amylalkohol	Sekund. Butylalkohol	Tertiäres Butylalkohol	Hexylalkohol	Heptylalkohol	Octylalkohol	Autor
Carassius Gründling Verschied. Fische		30,0 g	21,0 g	11,0 g	2,0 g	2,0 g		6,0 g							Picaud <sup>1)</sup>
		5,0 g/o	4,0 g/o	2,5 g/o	2,0 g/o	1,5 g/o									Lesieur <sup>2)</sup>
		11,33g/o	12,66g/o	3,5 g/o	1,5 g/o	0,625g/o									Cololian <sup>3)</sup>
Kaninchen		9,6 bis	7,1 bis												Lesieur <sup>2)</sup>
		11,9 g	7,9 g	2,0 g	1,0 g	0,5 g									Macht <sup>4)</sup>
		15,0 g	10,0 g	1,61 g	0,24 g	0,12 g	0,20 g	0,72 g	0,26 cm						Baer <sup>5)</sup>
Hund	intravenös	4,7 g	3,95 g	3,46 g	2,44 g	1,95 g									Dujardin-Bea-
	per os	9,02 g	7,44 g	3,75 g	1,85 g	1,5 bis	3,7 bis								metz <sup>6)</sup>
	per os	7,0 g	7,75 g			1,6 g	3,8 g								Dujardin-Bea-
"	subcutan	—	7,2 g	1,6 bis	0,3 bis	1,3 bis									metz u. Audigé <sup>7)</sup>
				2,5 g	0,6 g	1,63 g	1,03 bis			0,819 bis	0,779 bis				Gibbs u. Reichert <sup>8)</sup>
	intravenös	—	—	1,29 bis	0,24 bis	—	1,58 g			1,23 g	0,93 g		0,083 bis	0,42 bis	
"				2,01 g	0,49 g								0,10 g	0,84 g	

1) Picaud, Cpt. rend. de l'acad. des sciences. 124, 829. 1897.

2) Ch. Lesieur, Journ. de physiol. et de pathol. gén. 8, 427. 1906.

3) M. Cololian, Journ. d. Physiol. 3, 535. 1901.

4) D. J. Macht, Journ. of pharmacol. a. exp. therap. 16, 1. 1920.

5) G. Baer, Inaug.-Diss., Berlin 1898.

6) Dujardin-Beaumetz, Bull. gén. d. thérap. 1880, 251.

7) Dujardin-Beaumetz u. Audigé, Cpt. rend. de l'acad. des sciences. 81, 191. 1875.

8) W. Gibbs u. E. T. Reichert, Arch. f. (Anat. u.) Physiol. 1893. Suppl. S. 201.

Tabelle 46.

Primärer Alkohol:	Dose: 2 g	Dose: 3 g	Dose: 7 g	Dose: 9 g	Dose: 12 g
Methylalk. $\text{CH}_3\text{OH}$ . . . . .	—	Keine Wirkung	Keine Wirkung	Keine Wirkung	Keine Wirkung
Aethylalk. $\text{C}_2\text{H}_5\text{OH}$ . . . . .	—	„	$1\frac{1}{2}$ Std. Halbschl.	—	10 Std. Halbsch.
Propylalk. $\text{C}_3\text{H}_7\text{OH}$ . . . . .	—	—	6 „ „	Tod n. 12 stdg. Schlaf	Tod n. 5 stdg. Schlaf
Butylalk. $\text{C}_4\text{H}_9\text{OH}$ . . . . .	—	1 Std. Halbschl.	Tod n. 9 Std. Schlaf	—	—
Isoamylalk. $\text{CH}_3\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH}$	3 Std. Halbschl.	—	—	—	—
Sekundäre Alkohole:					
Dimethylcarbinol $\text{CH}_3\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CHOH}$ . . .	Dose: 1 g	Dose: 2 g	Dose: 4 g		
(sek. Propylalk.) $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CHOH}$ . . .	—	1—2 Std. Halbschl.	2 Std. Halbschl.		
Aethylmethylcarbinol $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}_2\text{CHOH}$ .	—	2 „ „	3 „ „		
(sek. Butylalk.) $\text{C}_2\text{H}_5\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CHOH}$ .	—	2 „ Schlaf	—		
Diaethylcarbinol $\text{C}_2\text{H}_5\text{CH}_2\text{CH}(\text{C}_2\text{H}_5)\text{CHOH}$ . . .	—	2 „	—		
(sek. Amylalk.) $\text{C}_2\text{H}_5\text{CH}_2\text{CH}(\text{C}_2\text{H}_5)\text{CHOH}$ . . .	—	—	—		
Tertiäre Alkohole:					
Trimethylcarbinol $\text{CH}_3\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{OH}$ . . .	—	—	5 Std. Schlaf		
(tert. Butylalk.) $\text{CH}_3\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{OH}$ . . .	—	—	—		
Dimethyläthylcarbinol $\text{CH}_3\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{CH}_2\text{OH}$ .	—	8—9 Std. Schlaf	—		
(tert. Amylalk.) $\text{CH}_3\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{CH}_2\text{OH}$ .	—	—	—		
(Amylenhydrat) $\text{C}_2\text{H}_5\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{OH}$ .	—	—	—		
Triäthylcarbinol $\text{C}_2\text{H}_5\text{C}(\text{C}_2\text{H}_5)_2\text{OH}$ .	10—12 Std. Schlaf	—	—		
(tert. Heptylalk.) $\text{C}_2\text{H}_5\text{C}(\text{C}_2\text{H}_5)_2\text{OH}$ .	—	—	—		



Nachweis: beruht auf dem der Oxydationsprodukte (Formaldehyd, Ameisensäure<sup>1</sup>). In 3 ccm der zu untersuchenden Flüssigkeit (Harndestillat z. B.) wird mehrmals eine oberflächlich oxydierte, glühende Kupferspirale eingetaucht. Dann Zusatz von 1 Tropfen 5proz. Resorcinlösung und vorsichtige Unterschichtung von konzentrierter Schwefelsäure. Rosenrote Zone an der Berührungsschicht zeigt Methylalkohol an. (Ameisensäure, sekundärer und tertiärer Butylalkohol, Acrolein geben die gleiche Reaktion.) — Soll Methylalkohol neben Äthylalkohol nachgewiesen werden, so kann mit Vorteil das Verfahren von Denigès<sup>2</sup>) angewandt werden. Es beruht auf der Oxydation der Alkohole durch Kaliumpermanganat, wobei unter gewissen Bedingungen aus Äthylalkohol nur Acetaldehyd, aus Methylalkohol nur Formaldehyd entsteht. 3 ccm der zu untersuchenden Flüssigkeit werden mit 2 ccm 2,5proz. Kaliumpermanganatlösung und 0,2 ccm Schwefelsäure vom spez. Gew. 1,66 versetzt und gemischt. Nach 2—3 Minuten wird durch 1 ccm 8proz. Oxalsäure entfärbt. Zu der madeiragelben Flüssigkeit wird 1 ccm Schwefelsäure zugesetzt und geschüttelt. Zu der nunmehr farblos gewordenen Flüssigkeit gibt man 5 ccm Fuchsin-disulfid (1 g Fuchsin in 1 l H<sub>2</sub>O gelöst, 20 ccm Natriumbisulfidlösung vom spez. Gew. 1,263), und nach eingetretener Entfärbung 20 ccm konz. Salzsäure. Die auftretende Blaufärbung kann ihrer Stärke nach sogar für die quantitative Schätzung benutzt werden. Empfindlichkeit bis 0,1%, also im vorliegenden Falle bis zu 3 mg. — Quantitativ genauer ist das Verfahren von Nicloux, das schon beim Äthylalkohol geschildert wurde und auch für den Methylalkohol anwendbar ist: Reduktion der Chromsäure zu Chromoxyd bei Gegenwart von Schwefelsäure.

Die eigentümliche Giftigkeit des Methylalkohols ist dadurch charakterisiert, daß er, dem Richardsonschen Gesetz gehorchend, bei Pflanzen, niederen Tieren und isolierten Zellen weniger wirksam ist als die übrigen Glieder der homologen Reihe; auch bei höheren Tieren erweist er sich im akuten Versuch dem Äthylalkohol an Wirksamkeit unterlegen. Wenn aber sein Einfluß etwa durch langsame Resorption etwas längere Zeit anhält oder wenn seine Darreichung wiederholt wird, so bedingt seine Einführung in den Organismus schwere Intoxikationserscheinungen, die mit der Alkoholwirkung als solcher nichts zu tun haben.

Beim warmblütigen Tiere und, wie es scheint, beim Menschen, tritt nach Aufnahme von Methylalkohol zunächst die gewöhnliche Alkoholnarkose auf, die aber nicht reversibel ist, wie nach Äthylalkohol, sondern in einen mit starkem Temperatursturz verbundenen komatösen Zustand übergeht. Dies wurde schon 1893 von Pohl<sup>3</sup>) und bald darauf von Joffroy und Serveaux<sup>4</sup>) bei Tieren (Hunden und Kaninchen) beobachtet. Die mehrfachen Vergiftungen, die zuerst in Amerika und dann auch in Deutschland (Berlin 1911) gehäuft vorkamen, wiesen die gleichen oder doch ähnliche Erscheinungen auf. Des weiteren wurden auch noch andere Erscheinungen der Vergiftung beobachtet, die im ganzen etwa folgendes Krankheitsbild ergaben: Die Erkrankten machten nicht den Eindruck von Betrunknen und rochen nur ausnahmsweise nach Alkohol. Bei den einen war bald nach dem Genuß des methylalkoholhaltigen Schnapses Übelkeit und Erbrechen aufgetreten, andere hatten zunächst nichts gespürt und waren erst später, u. U. nach 24 und 36 Stunden, erkrankt. Bei den schwersten Fällen war eine sehr starke Cyanose des ganzen Körpers, eine tiefe,

<sup>1</sup>) F. N. Schulz, in „Analyse des Harns“ (Neubauer-Hupperts Lehrbuch). 11. Aufl. Wiesbaden 1911.

<sup>2</sup>) P. Denigès, Compt. rend. de l'acad. des sciences. 150, 529 u. 832. 1910.

<sup>3</sup>) J. Pohl, Arch. f. exp. Pathol. u. Pharmacol. 31, 281. 1893.

<sup>4</sup>) A. Joffroy u. R. Serveaux, Arch. de méd. expér. 8, 473. 1896.

angestrenzte Atmung, Unruhe, Stöhnen, Konvulsionen, tonischklonische Krämpfe, Opisthotonus festzustellen. Die nicht bewußtlosen Patienten klagten über furchtbare Atemnot, stärkste Kopfschmerzen, Leib- und Magenschmerzen. In keinem Falle fehlten die Atemstörungen und Sehstörungen (Flimmern vor den Augen, Unfähigkeit zu sehen, bei den schweren Fällen reaktionslose Pupillen bei nicht völlig gelähmter Akkomodation). Bei einem Teil der Überlebenden gingen die Erscheinungen allmählich zurück. Blieben die Pupillen aber weit, so war mit einem Rückfall oder mit schweren Sehstörungen bis zur völligen Erblindung zu rechnen. Der Tod erfolgte unter Atemlähmung, nachdem schon einige Zeit vorher die Atemfrequenz auf 4—5 Atemzüge in der Minute gefallen war, während der Puls 100—170 betrug (Stadelmann und Magnus-Levy<sup>1)</sup>, Isaacs<sup>2)</sup> a. a.). Ophthalmoskopisch war zunächst eine Hyperämie der Papillen, später eine Neuritis optica und Sehnervenatrophie zu beobachten. Die Gaben des Methylalkohols, die so schwere Intoxikationen mit Erblindung oder gar tödlichen Ausgang herbeiführten, waren auffallend gering; 5—10 ccm machten schon außerordentlich schwere, u. U. zur Erblindung führende Vergiftungserscheinungen, 30—100 ccm werden als tödliche Gaben bezeichnet. (Buller und Wood<sup>3)</sup>). Die Vergiftungen ereignen sich nicht nur durch Aufnahme des Methylalkohols per os, indem methylalkoholhaltige Getränke wegen des billigeren Preises im Vergleich zum Äthylalkohol in den Handel kommen, sondern auch wenn das Gift per inhalationem oder von der Haut aus in den Körper eindringt. Die Möglichkeit dazu besteht, wenn Firnisse, Lacke usw. nicht mit dem teureren Äthylalkohol, sondern dem Holzgeist zubereitet werden, oder wenn Haarwässer, Einreibungen usw. aus dem gleichen Grunde mit dieser schädlichen Substanz hergestellt werden [Hunt<sup>4)</sup>].

In der Folgezeit beschäftigten sich die verschiedensten Forscher damit, die Vergiftung besonders wegen der Augenerscheinungen experimentell zu erzeugen (z. B. Birch-Hirschfeld<sup>5)</sup>, Kasass<sup>6)</sup> an Kaninchen, Igersheimer und Verzá<sup>7)</sup> an Hühnern, Tyson und Schoenberg<sup>8)</sup> an Hunden, Kaninchen, Meerschweinchen und Affen. Letztere erzeugten die Vergiftung durch Inhalation und fanden am Auge eine Reizung der Bindehaut und Cornea, Hyperämie und Ödem der Papille mit Erweiterung der Blutgefäße. Im Coma wurde Miosis und Pupillenstarre und in schweren Fällen als prognostisch ungünstiges Zeichen eine Hypotonie des Auges festgestellt. Das Kammerwasser reagierte angeblich sauer. Ein Hund erblindete. Histologisch wurde eine Degeneration der retinalen Ganglienzellen gefunden.

Diese Beobachtungen stimmen mit denen am Menschen gesammelten überein. Pick und Bielschowsky<sup>9)</sup> fanden histologisch ausgedehnte schwere Schädigungen der Opticusganglienzellen und Ausbreitung des Prozesses über alle Gebiete der Retina, Zerfall der Sehnervenfaser. Gruening<sup>10)</sup> stellte auch Bindegewebswucherung im N. opticus und um die Gefäße herum fest. Na-

<sup>1)</sup> E. Stadelmann u. A. Magnus-Levy, Berl. klin. Wochenschr. **49**, 193. 1912.

<sup>2)</sup> R. Isaacs, Journ. of the Americ. med. assoc. **75**, 718. 1920.

<sup>3)</sup> Buller u. Wood, zit. nach Wochenschr. f. Therap. u. Hyg. d. Auges **8**, 18. 1904.

<sup>4)</sup> R. Hunt, Bull. of John Hopkins hosp. 1902, S. 213.

<sup>5)</sup> A. Birch-Hirschfeld, Graefes Archiv f. Ophthalmol. **52**, 358. 1904.

<sup>6)</sup> J. Kasass, Diss. St. Petersburg 1912.

<sup>7)</sup> J. Igersheimer u. F. Verzá, Arch. f. Augenheilk. **75**, 27. 1913.

<sup>8)</sup> H. H. Tyson u. M. J. Schoenberg, Journ. of the Americ. med. assoc. **63**, 915. 1914.  
vgl. Klin. Monatsbl. f. Augenheilk. **53**, 252. 1914.

<sup>9)</sup> L. Pick u. M. Bielschowsky, Berl. klin. Wochenschr. **49**, 888. 1912.

<sup>10)</sup> E. Gruening, Zentralbl. f. Augenheilk. 1911, 368 (Festschr. d. dtsch. Hosp. New York 1909).

gell<sup>1)</sup> glaubt die Ursache der schweren Veränderungen in einer Ischämie, also in Zirkulationsstörungen, suchen zu sollen, die auch Kasass auf Grund seiner Tierversuche in den Vordergrund stellt. Im übrigen ergab die Autopsie kein sehr charakteristisches Bild: Lividrote Totenflecke, flüssiges Blut, Lungenödem, gelegentlich Hyperämie der Blasenschleimhaut, Petechien der Magen- und Dünndarmschleimhaut, auffallender Blutreichtum und Ödem des Gehirns und seiner Häute, auch Vergrößerung der Milz und Leber, die eigentümlich bröcklich war, wurde festgestellt. Mikroskopisch wurden sowohl beim Menschen wie beim Tier ziemlich große Blutmengen in der Brücke, im verlängerten Mark, sowie die Anhäufung von lipoiden Stoffen um die Blutgefäße herum beobachtet [Strömberg<sup>2)</sup>, Bürger<sup>3)</sup>, Rühle<sup>4)</sup>].

Zur Erklärung der hohen Giftigkeit des Methylalkohols sind eine Reihe von experimentellen Beobachtungen zu verwerten. Schon Hunt (l. c.) und Pohl (l. c.) hatten nachgewiesen, daß im Organismus des Warmblüters der Methylalkohol zu Ameisensäure oxydiert werde, deren Ausscheidung nach Pohl erst nach 3—4 Tagen ihr Maximum erreicht, und die nach Wood toxisch wirkt. Auch Joffroy und Serveaux (l. c.) nahmen die langsame Ausscheidung des Methylalkohols als Ursache des der Narkose folgenden Comas an. Sehr genaue Untersuchungen über diesen Gegenstand stammen von Nicloux und Placet<sup>5)</sup>, sowie Völtz und Dietrich<sup>6)</sup>. Erstere stellten zunächst von neuem fest, daß bei einmaliger Darreichung der Methylalkohol weniger toxisch als Äthylalkohol (12,8 ccm gegen 7,3), daß aber bei mehrmaliger Einverleibung der Methylalkohol giftiger ist. Sie suchen die Erklärung in den Ausscheidungsverhältnissen. Während der Äthylalkohol vom Hunde in 23 Stunden vollkommen ausgeschieden wird, dauert die Ausscheidung des Methylalkohols 5 Tage, und selbst nach dieser Zeit waren noch bestimmbare Mengen im Blut und Gehirn nachzuweisen. Beim Kaninchen sind die Unterschiede nicht so deutlich, aber doch festzustellen. Bei mehrmaliger Darreichung des Methylalkohols muß es infolgedessen zu einer Kumulation kommen. Während nun weiter Äthylalkohol vom Hund und Kaninchen zu 95% zu Kohlensäure und Wasser verbrannt wird, wird der Methylalkohol vom Hund nur zu 70—75% verbrannt oder teilweise zu Ameisensäure umgewandelt. Beim Kaninchen allerdings beträgt die Zerstörung oder Umwandlung 92—96%. Durch die Lungen, die Haut und den Urin werden etwa 25% eliminiert. Völtz und Dietrich stellten ihre Versuche am Hund an. In 48stündigen Respirationsversuchen wurde nach einer Zufuhr von 2 ccm Methylalkohol pro kg Körpergewicht innerhalb des ersten Tages 15,3%, und zwar in der Atmung 13,8%, im Harn 1,5%, im Laufe des zweiten Tages 8,5% (Atmung 7%, Urin 1,5%), also im ganzen rund 25% unverändert ausgeschieden. Im Kadaver wurden noch 36,8% der Zufuhr gefunden, so daß insgesamt 61% der Zufuhr wiedergefunden wurden und nur 39% in 2 Tagen oxydiert worden waren. Es kann mithin angenommen werden, daß die vollständige Elimination erst nach 3—4 Tagen erfolgt sein würde. Auch Völtz und Dietrich führen die Giftwirkung des Methylalkohols auf eine kumulative Wirkung zurück. Es ist dies auch zweifellos eine sehr einleuchtende Erklärung, wenn die Methylalkohol-

<sup>1)</sup> Nagel, Journ. of the Americ. med. assoc. 18, XI. 1905; zit. nach Zentralbl. f. Biochem. u. Biophysik 4, Nr. 1634. 1905.

<sup>2)</sup> Strömberg, Petersb. med. Wochenschr. 1904, S. 421.

<sup>3)</sup> Bürger, Bericht d. preuß. Medizinalbeamtenvereins für 1912 (April).

<sup>4)</sup> A. Rühle, Münch. med. Wochenschr. 1912, S. 964.

<sup>5)</sup> M. Nicloux u. A. Placet, Journ. de physiol. et de pathol. gén. 14, 916. 1912.

<sup>6)</sup> W. Völtz u. W. Dietrich, Biochem. Zeitschr. 40, 15. 1912.

<sup>\*)</sup> Anmerkung. Neuere Versuche von J. Pohl (Biochem. Zeitschr. 127, 66. 1922) zeigen, daß der Methylalkohol sich offenbar im Tierkörper für längere Zeit abgelagert.



zufuhr wiederholt wird. Aber sie ist sicherlich nicht ausreichend für die Beobachtung, daß schon nach 5—10 ccm Methylalkohol eine schwere Intoxikation mit Erblindung eintreten kann. Eine Erklärung kann jedoch in der Umwandlung des Methylalkohols in Ameisensäure gefunden werden. Nach einer Vermutung von Schmiedeberg<sup>1)</sup> wäre es möglich, daß die beobachteten Vergiftungserscheinungen Folgen einer durch die Ameisensäure bedingten Acidosis sein könnten. In Versuchen von Król<sup>2)</sup> (unter Schmiedeberg) an Hunden ergab sich in der Tat eine sehr bedeutende Steigerung des Harnammoniaks und der Ameisensäure. Jedoch nur ein kleiner Teil des Ammoniaks war durch Ameisensäure neutralisiert. Die Säure, die die Hauptmenge des Ammoniaks band, war nicht festzustellen. Durch die Untersuchungen von Harrop und Benedict<sup>3)</sup> am Menschen (25jährige Frau) ist erwiesen, daß durch den Urin Milchsäure, Aceton und Kreatin ausgeschieden wird, was auf Störungen im intermediären Stoffwechsel zurückzuführen sein dürfte. Auch die Untersuchung der Alkalireserve des Blutes, gemessen an der Menge der vom Blut absorbierbaren Kohlensäure, ließ eine deutliche Acidosis erkennen. Nach 8 ccm Methylalkohol konnten jedenfalls Haskell, Hileman und Gardner<sup>4)</sup> am Hund zweifellos in den meisten Fällen eine Verminderung der Alkalireserve, also eine Blutacidosis, feststellen, die aber nicht allein, wie schon Król annahm, durch Bildung von Ameisensäure hervorgerufen ist. Daß auch die Acidosis allein die schweren Vergiftungserscheinungen oder den tödlichen Ausgang nicht erklären kann, ergibt sich aus der Beobachtung dieser Forscher, daß Tiere mit starker Erniedrigung der Alkalireserve am Leben blieben und andere mit geringer Verminderung starben.

Die Ameisensäure selbst in Gestalt von Formiaten hat nur eine geringe Giftigkeit, da sie nicht in die Gewebe einzudringen vermag. Wohl kann dies aber der Methylalkohol (wie Nicloux gezeigt hat), und nunmehr spielt sich nach einer geistreichen Theorie Harnacks<sup>5)</sup> der Vorgang der langsamen Oxydation des Methylalkohols zu Ameisensäure in den nervösen Gebilden ab, die jetzt der Giftwirkung unterliegen, eine Giftwirkung, die um so gefährlicher ist, als die Ameisensäure die Eigenschaft einer Säure mit der eines Aldehyds verbindet:

$\text{OH}-\text{C} \begin{array}{c} \diagup \text{O} \\ \diagdown \text{H} \end{array}$ . Ob neben der langsamen Ausscheidung, der Acidose und Bildung von Ameisensäure in den Nervenzellen noch andere Momente für die Giftwirkung in Frage kommen, entzieht sich der Beurteilung.

In neuerer Zeit sind von Sollmann<sup>6)</sup> chronische Vergiftungsversuche an weißen Ratten vorgenommen worden. Dabei zeigte sich, daß durch geringe Gaben von Methylalkohol sehr starke Giftwirkungen hervorgerufen werden, indem die Sterblichkeit bedeutend größer war als bei gleichen Mengen des Äthylalkohols, und die Tiere sehr viel weniger wuchsen als die Vergleichstiere. Die toxische Wirkung einer 2,5 proz. Methylalkohollösung, von der täglich 2,7 ccm gegeben wurde, war sogar größer als die des 10 proz. Äthylalkohols in einer täglichen Menge von 9,4 ccm.

Auf die vielfachen Berichte mehr klinischen Inhaltes über vorgekommene Vergiftungen kann hier nicht eingegangen werden.

<sup>1)</sup> O. Schmiedeberg, Therap. Monatsh. 1912, S. 329.

<sup>2)</sup> J. Król, Arch. f. exp. Pathol. u. Pharmacol. **72**, 444. 1913.

<sup>3)</sup> G. A. Harrop u. E. M. Benedict, Journ. of the Americ. med. assoc. **74**, 25. 1920.

<sup>4)</sup> Ch. C. Haskell, S. P. Hilemann u. W. R. Gardner, Arch. of. internat. med. **27**, 71. 1921.

<sup>5)</sup> E. Harnack, Dtsch. med. Wochenschr. **38**, 358. 1912.

<sup>6)</sup> T. Sollmann, Journ. of pharmacol. a. exp. therap. **16**, 291. 1920.

# Schlafmittel.

Von

M. Kochmann-Halle a. S.

Mit 3 Textabbildungen.

## Einleitung.

Unter Schlafmitteln oder Hypnotica versteht man Substanzen, die imstande sind, einen dem physiologischen Schlaf ähnlichen Zustand herbeizuführen. Unsere Kenntnisse über den Schlaf sind noch ziemlich mangelhaft. „Tatsache ist nur,“ sagt Ziehen<sup>1)</sup>, „daß die Respiration oberflächlicher und der respiratorische Gaswechsel der Lungen verringert ist, daß die Zahl der Herzschläge, der Blutdruck und auch die Körpertemperatur etwas sinkt. Die Pupillen sind verengt und im tiefsten Schlaf fast lichtstarr, die Haut und Sehnenreflexe meist unverändert oder abgeschwächt<sup>2)</sup>. Sehr bemerkenswert ist auch das öftere Auftreten der sog. Babinskischen Modifikation des Sohlenreflexes, weil sie auf eine Ausschaltung der motorischen Region hinweist.“

Als Ursache<sup>3)</sup> stellte man sich früher eine Anämie des Gehirns vor, während die Blutfülle der inneren Organe zunahm. Die neueren Untersuchungen von Czerny<sup>4)</sup>, Brodmann<sup>5)</sup> u. a. scheinen jedoch umgekehrt zu ergeben, daß die Blutfülle des Gehirns etwas zunimmt und den Bauchorganen Blut entzogen wird. — Nach Weber<sup>6)</sup> scheint der Tonus der arteriellen Gefäße des ganzen Körpers im Schlaf vermindert zu sein. Diese Veränderungen sind jedoch wahrscheinlich nur sekundäre Begleiterscheinungen des psychophysischen Schlafzustandes. Andere Forscher nahmen als physiologische Grundlage des Schlafes eine chemische Ermüdung der Hirnrinde, z. B. durch Alkaloide, an, die sich während der Arbeit des Wachlebens gebildet haben sollten. Preyer<sup>7)</sup>, Errera<sup>8)</sup>, Obersteiner<sup>9)</sup>. Weichhard<sup>10)</sup> hat neuerdings im Blut von Tieren, die Arbeit bis zur Erschöpfung leisten mußten, Substanzen nachgewiesen, die, Kenotoxine genannt, auf ausgeruhte Tiere übertragen bei diesen einen schlafähnlichen Zustand hervorbringen sollen.

Das Wesentliche beim Zustandekommen des Schlafes ist der Abschluß äußerer Reize und die Ermüdung der Großhirnzellen, die teils durch die Tätigkeit

<sup>1)</sup> Th. Ziehen, Leitfaden d. psycholog. Physiol. 11. Aufl. Jena 1920.

<sup>2)</sup> R. Kutner, Dtsch. med. Wochenschr. 1907, S. 98.

<sup>3)</sup> Auch für die folgende Darstellung über die Physiologie des Schlafes folge ich den Ausführungen Ziehens.

<sup>4)</sup> A. Czerny, Jahrb. f. Kinderheilk. 61. 337. 1896.

<sup>5)</sup> K. Brodmann, Journ. f. Psycholog. u. Neurolog. 1, 10. 1902.

<sup>6)</sup> E. Weber, Der Einfluß physischer Vorgänge auf den Körper. Berlin 1910.

<sup>7)</sup> J. Preyer, Über die Ursachen des Schlafes. Stuttgart 1877.

<sup>8)</sup> L. Errera, Bull. soc. anthrop. Bruxelles 1895.

<sup>9)</sup> H. Obersteiner, Allg. Zeitschr. f. Psychiatrie 29, 224. 1873.

<sup>10)</sup> W. Weichhard, Über Ermüdungsstoffe. Stuttgart 1910.

dieser Zellen und die in ihnen entstehenden Ermüdungsstoffe hervorgerufen wird, teils durch die Tätigkeit des Körpers bedingt ist, dessen Ermüdungsstoffe auf dem Blutwege den Hirnzellen zugeführt werden. Dadurch kommen die Assoziationen zum Stillstand, d. h. wir schlafen ein. Auffällig ist nur die verhältnismäßige Plötzlichkeit des Einschlafens und Erwachens, doch sind solche physiologischen Schwellen auch auf anderen Gebieten bekannt. Der psychophysiologische Zustand des Schlafes ist aber nicht allein auf die Großhirnrinde beschränkt. Auch der Hund von Goltz<sup>1)</sup>, dem das Großhirn extirpiert worden war, zeigte einen gewissen Wechsel von Wach- und Schlafzustand, woraus sich ergibt, daß auch infrakortikale Hirnteile ergriffen werden. Psychologisch stellt sich der Schlaf als eine mehr oder minder hochgradige Aufhebung sämtlicher psychischen Funktionen dar.

Es ist eine bekannte Tatsache, daß der Eintritt des Schlafes durch den willkürlichen Abschluß sensorischer und sensibler Reize, wie Verdunkelung des Zimmers, Fernhalten von Geräuschen, weiches Lager, Ablegen beengender Kleidung usw., gefördert wird. Je größer aber die Ermüdung ist, um so weniger braucht man für derartige Unterstützungsmittel Sorge zu tragen; in diesem Falle erleiden offenbar die Hirnzellen durch die Ermüdung und Ermüdungsstoffe eine so starke Veränderung, daß selbst größere Reize bald nicht mehr zur Wahrnehmung gelangen. Es liegt nahe, sich die Wirkung der Ermüdung und der durch sie bedingten Substanzen als eine periodisch wiederkehrende leichte Narkose, besonders der Großhirnrinde, vorzustellen, die jedoch durch starke Reize durchbrochen werden kann. Versuche, die Größe dieser Reize festzustellen, sind vielfach unternommen worden. Aus der Stärke der sog. Weckreize, gewöhnlich akustischer Art, kann man auf die Schlaftiefe, oder mit anderen Worten, auf den Grad der narkotischen Wirkung schließen. Dabei zeigt es sich, daß beim Gesunden, der schnell einschläft, die Schlaftiefe sehr bald den höchsten Stand erreicht, um nach 1—2 Stunden allmählich flacher zu werden, bis der Schläfer gegen Morgen wieder aufwacht. Beim Nachmittagsschlaf haben sich ähnliche Verhältnisse, aber natürlich kürzere Zeiten, ergeben (siehe Abb. 1).

Das Schlafbedürfnis ist bei den verschiedenen Individuen recht schwankend. Es ist abhängig von dem Grade der Ermüdung, vom Lebensalter und vom Individuum als solchem. Die einen kommen mit 5—6 Stunden Schlaf aus, die anderen haben 8—9, ja sogar 10 Stunden notwendig. Je jünger der Organismus ist, desto mehr Schlaf bedarf er. Der Fötus schläft 24 Stunden, beim Säugling wird der Schlaf nur durch die Nahrungsaufnahme unterbrochen, Greise aber können häufig nur 4—5 Stunden schlafen.

Als eine leichte Narkose ist auch die Wirkung derjenigen Substanzen aufzufassen, die in den Organismus eingeführt werden, um den regelrecht eintretenden Schlaf zu vertiefen oder den auf irgendeine Weise verhinderten Schlaf hervorzurufen. In beiden Fällen werden die Schlafmittel und Ermüdungsstoffe zu einer synergistischen Wirkung verbunden; ob nur additiv oder potenzierend, bleibe dahingestellt. In der Tat sind alle als Hypnotika angewandten Substanzen Narkotika der Alkoholreihe, die in geringen Gaben Schlaf, in hohen volle Narkose mit Aufhebung der Reflexe herbeiführen. Schon am Kaninchen, besser aber am Hunde, lassen sich alle die verschiedenen Stadien der narkotischen Wirkungen beobachten. Zunächst verlieren die Tiere ihre Lebhaftigkeit, legen sich in einer Ecke nieder und schließen die Augen. Auf Anruf erheben sie sich, wenn auch etwas schwerfälliger als sonst, und kommen zu ihrem Herrn. Sensible Reize werden empfunden, die willkürliche Reaktion ist aber etwas träger

<sup>1)</sup> F. Goltz, Pflügers Arch. f. d. ges. Physiol. 51, 570. 1892.



als vorher. Nur scheint es, daß manchmal schmerzhaft Reize stärker oder jedenfalls lebhaft gefühlt werden. Werden die Gaben etwas größer gewählt, so treten bald Störungen der Koordination, taumelnder Gang wie beim Trunkenen und bald auch Unfähigkeit sich zu erheben ein. Die Reflexe sind aber noch nicht völlig aufgehoben<sup>1)</sup>. Im weiteren Verlauf tritt dann allmählich volle Narkose ein, Konjunktival- und Sehnenreflexe sind alsdann verschwunden. Bei tödlichen Gaben kommt es für gewöhnlich unter dauernder Verlangsamung der Atmung zur Lähmung des Atemzentrums. Das Verhalten des Blutdrucks ist je nach der angewandten Substanz verschieden. Beim Urethan bleibt er sehr lange unverändert, bei Chloralhydrat sinkt er ziemlich zeitig schon nach verhältnismäßig kleinen Gaben.

Aus den vorstehenden Ausführungen ergibt sich auch, wie pathologischerweise die Schlaflosigkeit (Agrypnie, Isomnie) zustande kommt, sei es, daß das Einschlafen verhindert wird oder der eingetretene Schlaf vorzeitig eine Unterbrechung erfährt. Immer handelt es sich um ein Mißverhältnis zwischen der Größe der schlafhindernden Reize, die von der Umwelt her auf den Organismus treffen oder in ihm entstehen, und der Erregbarkeit der Großhirnrinde. Dabei können die schlafhindernden Reize tatsächlich größer sein als sie es unter physiologischen Verhältnissen sind. So hindern Schmerzen, Husten, Atemnot, Fieber, sehr angestrenzte geistige Tätigkeit (starke assoziative Tätigkeit), Lust- und Unlustgefühle wie Freude und Kummer am Einschlafen. Oder die Reize sind von normaler Größe, aber die reizempfindlichen Teile des Nervensystems, angefangen von den reizaufnehmenden Endorganen bis zur Großhirnrinde, befinden sich in einem Zustand der Übererregbarkeit, so daß selbst kleine Reize schon als schlafhindernd wirken müssen.

Praktisch unterscheidet man die essentielle Isomnie, hervorgerufen durch eine abnorme Erregbarkeit der Großhirnrinde, die bei nervösen Individuen, besonders auch bei geistigen Arbeitern, anzutreffen ist. Sie können schlecht einschlafen, und die Schlaftiefe erreicht ihren höchsten Stand erst gegen Morgen. Nicht ausgeschlafen müssen sie zur täglichen Arbeit aufstehen, das Schlafbedürfnis kann nicht befriedigt werden. Hier werden die wirklichen Schlafmittel durch ihre narkotische Wirkung die Erregbarkeit der Großhirnrinde abtumpfen können und dadurch einen Schlaf von regelrechtem Tiefenverlauf hervorbringen.

Die sekundäre Schlaflosigkeit wird durch die Einwirkung allzu großer schlafhindernder Reize bedingt. Hier werden solche Arzneimittel am Platz sein, die diese Reize ausschalten: Morphin bei Schmerzen oder bei zirkulatorischer Dyspnöe und Asthma bronchiale, Zuführung von Sauerstoff bei respiratorischer Dyspnöe, Digitalis bei Kreislaufstörungen usw.

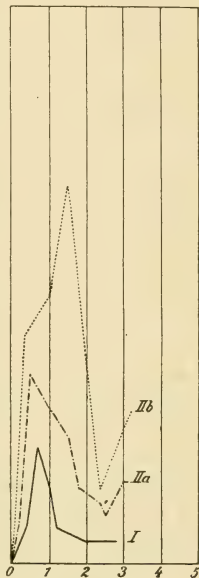


Abb. 1.

I

Normale Schlaftiefe.

— II a, ..... II b  
Schlaf-tiefenkurve unter  
sonst gleichen Bedin-  
gungen nach Paral-  
dehyd.

(Aus Meyer u. Gott-  
lieb, Die experimen-  
telte Pharmakologie,  
nach Michelson,  
Diss. Dorpat 1891.

<sup>1)</sup> Vgl. H. Meyer u. R. Gottlieb, Die experim. Pharmakol. 5. Aufl. Berlin-Wien 1921.

Die Isomnie der Greise besteht darin, daß der Schlaf nur kurze Zeit anhält. Nur wenn diese Art der Schlaflosigkeit hohe Grade erreicht, ist sie Gegenstand der Behandlung durch Hypnotika.

Im allgemeinen kann man demnach das erschwerte Einschlafen oder das frühzeitige Aufwachen oder die geringe Schlaftiefe als das Anwendungsgebiet der echten Hypnotika betrachten. Bei Neurasthenikern wird ein schnell wirkendes, leicht wasserlösliches und infolgedessen auch leicht resorbierbares Hypnotikum am Platze sein, z. B. Chloralhydrat. Bei der Isomnie der Greise wird man ein vorzeitiges Erwachen durch ein langsam wirkendes, schlecht wasserlösliches und schlecht resorbierbares Schlafmittel verhindern müssen. Bei hysterisch bedingter Agrypnie kommt es zumeist darauf an, den Patienten das regelrechte, allmählich einsetzende Ermüdungsgefühl als Ursache des Einschlafens vor Augen zu führen. Auch hier werden langsam wirkende Schlafmittel indiziert sein.

Außer bei diesen Zuständen finden die Hypnotika in größeren, fast schon Narkose bedingenden Gaben Anwendung bei Geisteskranken, z. B. bei Delirien, maniakalischen Aufregungszuständen, aber auch bei Melancholie, bei der ja nur äußerliche Ruhe den Sturm im Innern verdeckt. Auch Krämpfe aller Art, Tetanus, Tetanie, Strychninkrämpfe usw., sind das Anwendungsgebiet der Schlafmittel. Die Schlafmittel müssen verhältnismäßig gefahrlos sein, d. h. die lebenswichtigen Organe, Leber, Blut usw., dürfen nicht geschädigt werden, Kreislauf und Atmung müssen durch die therapeutischen Gaben lange Zeit unberührt bleiben. Die therapeutische Wirkungsbreite, d. h. der Unterschied zwischen tödlicher und toxischer einerseits und der gerade wirksamen Gabe andererseits, muß möglichst groß sein. Bei Arzneimitteln, die, wie die Hypnotika nur für wenige Stunden einen Einfluß entfalten sollen, aber manchmal mehrere Tage, ja sogar Wochen angewandt werden müssen, ist es ein Erfordernis, daß keine Nachwehen, wie Schwindel, Kopfschmerzen und Erbrechen, hervorgerufen werden, und daß sie weder zu einer Kumulierung noch zu einer Angewöhnung führen. Dieses wird im wesentlichen von den Ausscheidungsverhältnissen abhängen. Im allgemeinen wird man eine schnelle Ausscheidung von einem guten Hypnotikum verlangen müssen. Geht die Ausscheidung zu langsam vor sich, so kann über das Erwachen hinaus Schläfrigkeit und Müdigkeit vorhanden sein, und der erzwungene Schlaf hat alsdann weder Erquickung noch Arbeitsfähigkeit für den nächsten Tag gebracht. Bei langsamer Ausscheidung würde auch eine zweite und dritte Gabe auf Reste der vorhergehenden im Organismus stoßen und dadurch unerwünschte Wirkungsverstärkung (physikalische Kumulation) herbeiführen. Bei zu schneller Ausscheidung dagegen könnte u. U. die Wirkung zu flüchtig sein (z. B. Urethan).

Eine Einteilung der Schlafmittel nach ihrer chemischen Konstitution läßt sich nur schlecht durchführen. Die chlorhaltigen Schlafmittel bilden vielleicht eine Gruppe für sich, da sie im allgemeinen neben ihrer hypnotischen Wirkung schon in verhältnismäßig kleinen Gaben den Kreislauf beeinträchtigen. Dieser Gruppe lassen sich dann die bromhaltigen Hypnotika anschließen. Ihr soll bei den folgenden Ausführungen das Paraldehyd, Urethan und Amylenhydrat folgen, dann Sulfonyl und schließlich das Veronal. Ein Urteil über die Abhängigkeit der Wirkung von der chemischen Konstitution wird durch diese Einteilung nicht beabsichtigt, da hierfür sichere Unterlagen durchaus fehlen.

## Gruppe des Chloralhydrats.

**Chloralhydrat—Chloralum hydratum.** 1832 von Liebig bei der Einwirkung von Chlor auf Alkohol entdeckt und 1869 von Liebreich als Schlafmittel erkannt und in die Therapie eingeführt, ist das älteste Hypnoticum. Chemisch stellt es sich dar als das Hydrat des Trichloracetaldehyds (Chloral) von der Formel  $\text{CCl}_3\text{CH}(\text{OH})_2$ , Mol.-Gewicht 165,40. Das Deutsche Arzneibuch gibt folgende Beschreibung: „Farblose, durchsichtige, trockene, nicht zusammenklebende, rhomboide Kristalle. Chloralhydrat riecht stechend und schmeckt schwach bitter; es ist luftbeständig und löst sich leicht in Wasser, Weingeist und Äther, weniger leicht in Chloroform, Schwefelkohlenstoff und fetten Ölen. Beim Erwärmen mit Natronlauge gibt Chloralhydrat eine trübe, unter Abscheidung von Chloroform sich klärende Lösung. Chloralhydrat siedet bei  $49^\circ$  und ist bei  $53^\circ$  völlig geschmolzen. Die Lösung von 1 g Chloralhydrat in 10 ccm Weingeist darf Lackmuspapier erst beim Trocknen schwach röten und durch Silbernitratlösung nicht sofort verändert werden (Salzsäure, Zersetzungsprodukte). Eine Lösung von 1 g Chloralhydrat in 5 ccm Wasser darf beim Erwärmen nicht nach Benzol riechen. Schüttelt man 0,5 g Chloralhydrat mit 5 ccm Schwefelsäure in einem 3 cm weiten, mit Schwefelsäure gespülten Glasstöpselglase häufig, so darf sich die Schwefelsäure innerhalb 1 Stunde nicht färben (organische Verunreinigungen). Wird 1 g Chloralhydrat in einer Porzellanschale mit 1 ccm roher Salpetersäure übergossen, so darf bei Zimmertemperatur oder bei 3—4 Minuten langem Erwärmen auf dem Wasserbade keine gelbe Färbung auftreten, bei 10 Minuten langem Erwärmen unter sorgfältigem Abschluß von Staub dürfen sich keine gelblichen Dämpfe bilden (Chloralalkoholat). Chloralhydrat darf beim Verbrennen höchstens 0,1% Rückstand hinterlassen. Vorsichtig aufzubewahren. Größte Einzelgabe 3,0 g. Größte Tagesgabe 6,0 g.“ Der Teilungskoeffizient des Chloralhydrats für Öl und Wasser beträgt nach H. Meyer<sup>1)</sup> bei  $3^\circ\text{C}$  0,053, bei  $30\text{—}36^\circ$  0,236. 60—80% Chloralhydratlösungen lösen eine Reihe sonst schlecht wasserlöslicher Substanzen, wie manche Alkaloidsalze (Chinin), Colophonium, Sandarak, Damar-, Benzoe-, Guajakharz, Perubalsam, fette Öle, letztere allerdings nur in geringem Grade. Substanzen, die sich mit Chloralhydrat verflüssigen, z. B. Menthol, Kampfer, sind in hochkonzentrierten Chloralhydratlösungen gleichfalls löslich<sup>2)</sup>. Wässrige Lösungen unterliegen allmählich einer Zersetzung in Salzsäure und Dichloraldehyd, in weingeistiger Lösung bildet sich allmählich Chloralalkoholat [vgl. Anselmino und Gilg<sup>3)</sup>].

Nachweis: Chloralhydrat gibt die gleichen Reaktionen wie Chloroform, also die Ionitrit-, Resorzin- und  $\alpha$ -Naphtholprobe, nur fehlt der dem Chloroform eigentümliche Geruch, der aber in stark verdünnten Lösungen auch nicht wahrzunehmen ist. Mit Nessler's Reagens gibt Chloralhydrat die Aldehydreaktion (gelbroter, nach einiger Zeit schmutzig-gelbgrün werdender Niederschlag). Oder man zerlegt das Chloralhydrat in wässriger Lösung bei Zusatz von Magnesia usta am Rückflußkühler auf dem kochenden Wasserbade in Chloroform und Ameisensäure:  $2 \text{CCl}_3\text{CH}(\text{OH})_2 + \text{MgO} = 2 \text{HCl}_3 + (\text{HCOO})_2\text{Mg} + \text{H}_2\text{O}$  und versucht jeden Bestandteil für sich nachzuweisen. Die Mengen dürfen nicht zu klein sein (vgl. Autenrieth<sup>4)</sup>). Die quantitative Bestimmung beruht auf der Spaltung des Chloralhydrats durch Alkalien, die sich nach

<sup>1)</sup> H. H. Meyer, Arch. f. exp. Path. u. Pharmacol 46, 337. 1901.

<sup>2)</sup> R. Mauch, Arch. d. Pharmazie 240, 113. 1901.

<sup>3)</sup> O. Anselmino u. E. Gilg, Comment. z. Dtsch. Arzneibuch. Berlin 1911.

<sup>4)</sup> W. Autenrieth in E. Abderhaldens Biochemischen Arbeitsmethoden, Bd. 5. Berlin, Wien 1912.



Wallis<sup>1)</sup> nach folgender Formel vollzieht:  $\text{CCl}_3\text{CH}(\text{OH})_2 + 5 \text{ KOH} = 3 \text{ KCl} + 2 \text{ HCOOK} + 3 \text{ H}_2\text{O}$ . Entweder wird das gebildete Chlorid maß- oder gewichts-analytisch oder die Ameisensäure nach Lieben<sup>2)</sup> bestimmt. Zur Bestimmung des Chloralhydrats im Blut und in den Geweben wird das Chloralhydrat in wässriger Lösung unter Zusatz von 20% Phosphorsäure abdestilliert oder mit Alkohol extrahiert. Die Verfahren von Archangelsky<sup>3)</sup>, Kippenberger<sup>4)</sup> u. a. ergeben hinreichend genaue Zahlen.

**Wirkung auf Kolloide und Enzyme.** Byasson<sup>5)</sup> stellte fest, daß sich Albuminlösungen, mit Chloralhydrat versetzt, trüben. Diese Trübung hellt sich bei einem Überschuß von Chloralhydrat oder Albumin wieder auf (Personne<sup>6)</sup>). Nach Formanek<sup>7)</sup> fällt Chloralhydrat in alkalischer Lösung den Blutfarbstoff und Eiweißkörper aus den Lösungen aus, wobei sich Chloroform entwickelt. Auf der Zustandsänderung der Eiweißkörper beruht wohl auch die von Ranke<sup>8)</sup> festgestellte Tatsache, daß Chloralhydrat, in die Arterie eines Gliedes injiziert, Muskelstarre hervorruft. An der nach M. H. Fischer<sup>9)</sup> hergestellten Fibrinflocke läßt sich zeigen, daß schwache Konzentrationen  $\frac{1}{4000}$ , den Quellungszustand nicht ändern, etwas höhere Konzentrationen,  $\frac{1}{250}$ , die Quellung in ganz geringem Grade befördern, und verhältnismäßig große Konzentrationen,  $\frac{1}{70}$  und darüber, eine Entquellung hervorbringen<sup>10)</sup>. Nach Mauch<sup>11)</sup> quillt Stärke in 40proz. Chloralhydratlösung sehr stark auf und gibt mit Jod keine Blaufärbung mehr.

Auf Fermente übt Chloralhydrat je nach Art der Fermente und der Konzentration eine wechselnde Wirkung aus. Nielson und Terry<sup>12)</sup> fanden eine hemmende Wirkung auf die Katalasen der Gewebsextrakte. Nach Cramer<sup>13)</sup> wird die diastatische Wirkung des Mundspeichels durch Chloralhydrat geschädigt. Auch die fibrinlösende Wirkung des künstlichen Magen- und Pankreassaftes wird gehemmt. Tysebaert<sup>14)</sup> zeigte, daß die Verdauung des Edestins durch das Pepsinferment bei einem Gehalt der Verdauungslösung von 6% Chloralhydrat verlangsamt wird. Schwächere Lösungen dagegen, 1— $\frac{1}{2000}$  % aktivieren die Tätigkeit des Pepsins, noch schwächere Lösungen sind unwirksam. Die Amylase des Pankreas wird durch 3—6proz. Lösungen gehemmt. 1— $\frac{1}{2000}$  Lösungen haben keinen Einfluß. Die Tätigkeit der Pankreaslipase zeigt unter Einwirkung von 1—6proz. Chloralhydratlösungen Verlangsamung; in  $\frac{1}{2000}$  % eine geringe Beschleunigung. Die Wirkung soll sich darauf zurückführen lassen, daß die Wasserstoffionenkonzentration geändert wird, indem sie durch geringe Mengen des Giftes, die u. U. eine Beschleunigung hervorrufen, dem Optimum genähert, durch die hohen Konzentrationen von dem Optimum entfernt wird, während unwirksame Giftkonzentrationen die Wasserstoffzahl unbeeinflusst lassen. Mit der Wirkung des Chloralhydrats auf Enzyme hat sich auch Schär<sup>15)</sup>

<sup>1)</sup> T. E. Wallis, *Pharmac. Journ.* **22**, 162. 1906.

<sup>2)</sup> A. Lieben, *Monatsh. f. Chem.* **14**, 747. 1893.

<sup>3)</sup> C. Archangelsky, *Arch. f. exp. Pathol. u. Pharmacol.* **46**, 347. 1901.

<sup>4)</sup> C. Kippenberger, *Arch. d. Pharmacie* **238**, 81. 1900.

<sup>5)</sup> Byasson, *Compt. rend. de l'acad. des sciences.* **78**, 649. 1874.

<sup>6)</sup> J. Personne, *Compt. rend. de l'acad. des sciences.* **78**, 129. 1874.

<sup>7)</sup> E. Formanek, *Zeitschr. f. physiol. Chem.* **29**, 416. 1900.

<sup>8)</sup> H. Ranke, *Bayr. ärztl. Intelligenzbl.* 1877, S. 307.

<sup>9)</sup> M. H. Fischer, *Pflügers Arch. f. d. ges. Physiol.* **125**, 99. 1908.

<sup>10)</sup> M. Kochmann, Noch nicht veröffentlichte Versuche.

<sup>11)</sup> B. Mauch, *Arch. d. Pharmazie* **240**, 113. 1902.

<sup>12)</sup> C. H. Nielson u. O. P. Terry, *Americ. Journ. of physiol.* **14**, 248. 1905.

<sup>13)</sup> A. Cramer, *Therap. Monatsh.* 1888, S. 359.

<sup>14)</sup> J. Tysebaert, *Ann. et Bull. de la soc. roy. med. nat. d. Bruxelles* **69**, 189. 1911.

<sup>15)</sup> E. Schär, *Inaug.-Diss.* Zürich 1893.

beschäftigt. Nach Duchacek<sup>1)</sup> wird bei einer Konzentration von 4proz. Chloralhydrat die Zymase der Hefe zerstört.

**Wirkung auf Bakterien, höhere Pflanzen, Amöben usw.** Schon Dujardin-Beaumetz und Hirne<sup>2)</sup> stellten fest, daß Chloralhydrat die Fäulnis von Eiweiß, Muskelfleisch, Milch und Urin verhindert, während die Hefegärung durch die gleichen Konzentrationen noch nicht erheblich geschädigt wird. Lissonde<sup>3)</sup> sah aber auch eine Verlangsamung der Hefegärung durch 3proz. Chloralhydratlösung eintreten. Offenbar handelt es sich hier um eine Konzentrationsfrage. Keen<sup>4)</sup> bestätigte die antiseptische Wirkung des Chloralhydrats, das schon in 1proz. Lösung die Fäulnis von Fleisch und Urin verhindert. Nach Dimitriew<sup>5)</sup> wird durch die gleiche Konzentration die ammoniakalische und Milchsäuregärung hintangehalten, und Craig<sup>6)</sup> ebenso wie Heller<sup>7)</sup> empfehlen Chloralhydrat geradezu zur Konservierung von Leichen und anatomischen Präparaten. Rohrer<sup>8)</sup> untersuchte die antiseptische Wirkung auf verschiedene Bakterien, und Hailer und Rimpau<sup>9)</sup> stellten fest, daß Chloralhydrat in vitro nur eine geringe abtötende Wirkung auf Typhusbazillen ausübt. Dagegen soll es gegenüber den Typhusbazillen, die intravenös Kaninchen injiziert wurden, eine verhältnismäßig gute abtötende Wirkung besitzen.

Seeigeleier werden nach Fühner<sup>10)</sup> durch Chloralhydrat in der Entwicklung hemmend beeinflusst. Die Spermatozoen des Frosches und die durch sie befruchteten Eier werden durch Chloralhydrat ebenso geschädigt wie durch Bestrahlung mit Radium oder Mesothorium. Die Bewegung der Samenfäden ist nach 5stündiger Behandlung mit 0,3proz. Chloralhydratlösung erloschen. Larven aus Eiern, die von mit Chloralhydrat behandelten Samenfäden befruchtet waren, zeigten eine regelwidrige Entwicklung, da sie nur  $\frac{1}{2}$ — $\frac{2}{3}$  so lang waren als die Vergleichsobjekte und starke Mißbildung aufwiesen [Hertwig<sup>11)</sup>]. Auf *Mimosa pudica* übt nach Arloing<sup>12)</sup> das Chloralhydrat nur eine sehr geringe Wirkung aus.

**Wirkung auf höhere Tiere.** Örtliche Wirkung. Chloralhydrat besitzt einen kratzenden Geschmack, übt also auf die Endigungen der Geschmacksnerven einen bestimmten Reiz aus. Die Schleimhaut des Magens wird, was bereits Liebreich<sup>13)</sup> feststellte, gereizt, so daß u. U. Schmerzen und sogar reflektorisch bedingtes Erbrechen hervorgerufen wird. Auch bei Einführung des Chloralhydrats in den Mastdarm werden Reiz- und Entzündungserscheinungen beobachtet. Bei Tieren fand Laborde<sup>14)</sup> nach Eingabe von Chloralhydrat per os eine heftige Gastroenteritis. Um diese Reizerscheinungen bei der therapeutischen Darreichung zu verhindern, wird bekanntlich das Chloralhydrat in

<sup>1)</sup> F. Duchacek, Biochem. Zeitschr. 18, 211. 1909.

<sup>2)</sup> Dujardin-Beaumetz u. Hirne, Compt. rend. de l'acad. des sciences 78, 501. 1874.

<sup>3)</sup> L. Lissonde, Thèse de Paris 1875.

<sup>4)</sup> W. W. Keen, Philad. med. Times 1874, S. 385. Zit. nach Virchow-Hirsch, Jahrb. 1874, I, 476.

<sup>5)</sup> Th. Dimitriew, Petersb. med. Wochenschr. 40, 3. 1876. Zit. nach Virchow-Hirsch, Jahrb. 1876, I, S. 414.

<sup>6)</sup> W. Craig, Edinburg. med. Journ. Zit. nach Virchow-Hirsch 1876, I, S. 414.

<sup>7)</sup> A. Heller, Münch. med. Wochenschr. 56, 2418. 1909.

<sup>8)</sup> Rohrer, Zentralbl. f. Bakteriell., Parasitenk. u. Infektionskrankh. 13, 43. 1893.

<sup>9)</sup> E. Hailer u. W. Rimpau, Arb. a. d. Kais. Gesundheitsamt 47, 291. 1914.

<sup>10)</sup> H. Fühner, Arch. f. exp. Pathol. u. Pharmakol. 53, 69. 1905.

<sup>11)</sup> O. Hertwig, Sitzungsber. d. Kgl. Pr. Akad. d. Wiss. Berlin 1912, S. 505.

<sup>12)</sup> Arloing, Opt. rend. de l'acad. des sciences 89, 245. 1879.

<sup>13)</sup> O. Liebreich, Das Chloralhydrat, ein neues Hypnoticum und Anästheticum. Berlin 1869.

<sup>14)</sup> J. V. Laborde, Opt. rend. de l'acad. des sciences 69, 19. 1869.

einem schleimigen Vehikel verabreicht. Auf Wunden wirkt es erst reizend [Tizzoni<sup>1)</sup>], dann lokalanästhesierend und angeblich auch granulationsbefördernd [Dimitriew<sup>2)</sup>]. Auf der unverletzten äußeren Haut sind selbst konzentrierte Lösungen ohne Wirkung. In Substanz dagegen bedingt es nach Dujardin-Beaumont und Hirne<sup>3)</sup> Geschwürsbildung, was auch Brown-Séguard<sup>4)</sup> und Schulz<sup>5)</sup> beobachten konnten. Besonders ist das wasserfreie Chloral von starker Wirkung.

**Resorption.** Von der unverletzten äußeren Haut kann das wasserfreie Chloral resorbiert werden (Brown-Séguard l. c.). Von allen übrigen Körperstellen werden auch die wässerigen Lösungen mehr oder minder gut resorbiert. Wie Byasson und Follet<sup>6)</sup> zeigten, geht die Resorption des Chloralhydrats bei Fröschen, Ratten, Meerschweinchen, Hunden und Menschen mit gleicher Schnelligkeit vor sich. Otto<sup>7)</sup> stellte gleichfalls eine gute Resorption vom Magen des Hundes, der Katze, des Meerschweinchens und Kaninchens fest, da auch nach Unterbindung des Pylorus und der Kardia das in den Magen eingeführte Chloralhydrat verhältnismäßig schnell Betäubung oder Schlaf herbeiführte. Im Gegensatz dazu hatte von Anrep<sup>8)</sup> gefunden, daß die Resorption vom Magen aus langsam vonstatten geht, vom Darm aus aber sehr schnell bewerkstelligt wird; denn während bei offenem Pylorus bei den Versuchshunden schon nach 5 Minuten taumelnder Gang, nach 10 Minuten tiefer Schlaf eintrat, verzögerte sich die Wirkung bei geschlossenem Pylorus außerordentlich stark. Daß auch vom Düralsack aus Resorption stattfindet und auf diese Weise eine allgemeine Betäubung hervorgebracht werden kann, hat Cathelin<sup>9)</sup> am Hunde gezeigt. Auch die Einspritzung in die Vene selbst, die eine augenblickliche Resorption zur Folge hat, ist vielfach angewandt worden und wird von Schweickert<sup>10)</sup> sogar für die vorteilhafteste Betäubungsart bei Pferden empfohlen.

Die **Ausscheidung** des Chloralhydrats erfolgt nur zu einem recht geringen Teil als solchem [Vitali und Tornani<sup>11)</sup>, Thomaszewicz<sup>12)</sup>]. In der Hauptsache wird es mit Glukuronsäure gepaart als Urochloralsäure ausgeschieden [v. Mering und Musculus<sup>13)</sup>]. Es wird zunächst im Körper zu Trichloräthylalkohol reduziert und dann an Glucuronsäure gebunden. Das Paarungsprodukt besitzt nach Külz<sup>14)</sup> keinerlei hypnotische Wirkung. Nach den Versuchen von Külz am Hunde zeigt sich, daß nach Eingabe von 6 g Chloralhydrat die Ausscheidung 1½ Stunden nach der Zufuhr beginnt und nach etwa 20 Stunden beendet ist. Im ganzen wurden dabei etwa 6,5—8,1 g Urochloralsäure quantitativ bestimmt. Das entspricht etwa 4 g Chloralhydrat. Ein anderer Hund

<sup>1)</sup> G. Tizzoni, *Lo Sperimentale* 1876, S. 619. Zit. nach Virchow-Hirsch, *Jahrb.* 1876, I, S. 414.

<sup>2)</sup> Th. Dimitriew, l. c. S. 395.

<sup>3)</sup> Dujardin-Beaumont u. Hirne, *Union méd.* **62**, 793. 1873.

<sup>4)</sup> Brown-Séguard, *Gaz. méd. de Paris* 1881, S. 32.

<sup>5)</sup> L. Schulz, *Arch. f. exp. Pathol. u. Pharmacol.* **16**, 305. 1883.

<sup>6)</sup> H. Byasson u. Follet, *Journ. d. l'anat. e. d. physiol.* 1870, S. 570.

<sup>7)</sup> V. Otto, *Arch. f. Verdauungskrankh.* **8**, 427. 1902.

<sup>8)</sup> B. v. Anrep, *Arch. f. Anat. u. Physiol.* 1881, S. 504.

<sup>9)</sup> F. Cathelin, *Cpt. rend. de la soc. de biol.* **53**, 500. 1901.

<sup>10)</sup> Ph. Schweickert, *Inaug.-Diss.*, Gießen 1906.

<sup>11)</sup> D. Vitali u. A. Tornani, *Ann. d. chim. med. farm.* **1**, 177. 1885.

<sup>12)</sup> A. Thomaszewicz, *Arch. f. d. ges. Physiol.* **9**, 35. 1874.

<sup>13)</sup> I. v. Mering u. Musculus, *Ber. d. Dtsch. Chem. Ges.* **8**, 662, 1875; *Zeitschr. f. physiol. Chem.* **6**, 480. 1882.

<sup>14)</sup> E. Külz, *Pflügers Arch. f. d. ges. Physiol.* **28**, 506. 1882, u. *Festschr. f. C. Ludwig* 1890, S. 69.



von 15,7 kg erhielt in 15 Tagen bei fortgesetzter Darreichung 138 g Chloralhydrat und schied 154,8 g Urochloralsäure aus, was etwa 80 g Chloralhydrat entspricht. Ein gewisser Anteil des eingeführten Chloralhydrats soll im Organismus angeblich zurückgehalten werden und langsam unter Mehrausscheidung von Chloriden im Harn den Körper verlassen [Liebreich<sup>1)</sup>]. Die Mehrausscheidung der Chloride kann aber zweifellos auch auf einen Zerfall von Körpersubstanz unter der Einwirkung des Chloralhydrats zurückgeführt werden, wie es beim Chloroform der Fall ist, so daß durch die Mehrausscheidung von Chloriden nichts bewiesen ist.

Wie Bongers<sup>2)</sup> gezeigt hat, wird das Chloralhydrat auch bei Aufnahme per rectum oder subkutan z. T. durch die Magenschleimhaut wieder ausgeschieden, und zwar als solches und nicht in zersetztem Zustande als Chloroform oder in gepaartem als Urochloralsäure.

Casali<sup>3)</sup> konnte in der Milch Chloralhydrat nachweisen. Doch kann die Milch, wie Storch<sup>4)</sup> hervorhebt, auf die säugenden Jungen keinen schädlichen Einfluß ausüben.

**Veränderungen im Tierkörper.** Liebreich<sup>5)</sup> nahm bekanntlich an, daß Chloralhydrat im Organismus unter der Einwirkung des Alkalis des Blutes, ebenso wie in vitro, Chloroform abspaltet und daß darauf die Wirkung zurückzuführen sei. Diese Ansicht wurde aber schon von Personne<sup>6)</sup> widerlegt, der bei Zusatz von Chloralhydratlösung zu frischem Rinderblut kein Chloroform nachweisen konnte, das ebensowenig in der Ausatemungsluft und im Blute der mit Chloralhydrat betäubten Tiere zu finden war. Auch Feltz und Ritter<sup>7)</sup>, sowie Thomaszewicz<sup>8)</sup> konnten in Bestätigung der Angaben von Hammarsten<sup>9)</sup> und Rajewski<sup>10)</sup> in der ausgeatmeten Luft kein Chloroform nachweisen.

Tauret<sup>11)</sup> sprach, auf Reagensglasversuche gestützt, die Ansicht aus, daß das Chloralhydrat im Tierkörper Kohlenoxyd abspalten könnte, und daß darauf die Wirkung zurückzuführen sei. Im Tierkörper selbst konnte aber bisher Kohlenoxyd nicht nachgewiesen werden. Nach Nicloux<sup>12)</sup> wäre die Bildung von Chloroform im Organismus nicht unmöglich, wäre aber an Menge ungenügend, um darauf die Wirkung des Chloralhydrats zurückführen zu können. Behohoubek<sup>13)</sup> zeigte in Reagensglasversuchen, daß auch Amine eine Zersetzung des Chloralhydrats bewirken können, wobei sich Chloroform, Nitrite und Kohlenoxyd bildet. Da im tierischen Organismus Amine vorhanden sind, so glaubt Verfasser, daß die genannten Umsetzungsprodukte die Wirkung des Chloralhydrats bedingen könnten. Heutzutage dürfte im allgemeinen die Ansicht verlassen sein, daß Chloralhydrat im Organismus Chloroform abspaltet.

<sup>1)</sup> O. Liebreich, l. c. S. 7.

<sup>2)</sup> P. Bongers, Arch. f. exp. Pathol. u. Pharmakol. **35**, 415. 1895.

<sup>3)</sup> A. Casali, Bull. d. soc. med. Bologna **12**, Serie 6. Zit. nach Maly, Jb. f. Tierch. **13**, 153. 1884.

<sup>4)</sup> Storch, Berl. tierärztl. Wochenschr. 1902, S. 361.

<sup>5)</sup> O. Liebreich, Berl. klin. Wochenschr. 1870, Nr. 31.

<sup>6)</sup> J. Personne, Cpt. rend. de l'acad. des sciences **69**, 979. 1869.

<sup>7)</sup> V. Feltz u. E. Ritter, Compt. rend. d. l'acad. d. sc. 1874, zit. nach Maly, Jahrb. **4**, 127. 1875.

<sup>8)</sup> Thomaszewicz, A., l. c. S. 396.

<sup>9)</sup> Hammarsten, zit. nach Hermann, L., Lehrb. d. exp. Toxikologie. Berlin 1874.

<sup>10)</sup> A. Rajewski, Zentralbl. f. d. med. Wiss. 14/15, 211, 226. 1870.

<sup>11)</sup> Tauret, Compt. rend. d. l'acad. d. sc. **79**. 1874.

<sup>12)</sup> M. Nicloux, Compt. rend. d. l. soc. d. biol. **60**, 320. 1906.

<sup>13)</sup> A. Behohoubek, Österreich. Apoth.-Ver. 1869, S. 74 u. 98.

Es wird vielmehr angenommen, daß es als solches wirkt. Dagegen steht durch die Untersuchung von Mering und Musculus<sup>1)</sup> fest, daß sich das Chloralhydrat mit der Glucuronsäure paart und als Urochloralsäure ausgeschieden wird. Dieser Befund wurde von den verschiedensten Forschern bestätigt [Külz l. c., Falck<sup>2)</sup>, Kulisch<sup>3)</sup>, Vitali<sup>4)</sup>]. Nach Thierfelder<sup>5)</sup> tritt die Paarung des Chlorals und der Glucuronsäure auch beim hungernden Kaninchen und Hund ein, wenn fast alles Glykogen aus der Leber verschwunden ist.

Mit der Verteilung des Chloralhydrats im tierischen Organismus hat sich Archangelsky<sup>6)</sup> beschäftigt. Er fand bei Eintritt der Narkose im Blut des Hundes 0,03—0,05% Chloralhydrat. Bei 0,05—0,07% verschwand der Cornealreflex, bei 0,11—0,12% trat Respirationsstillstand ein, beim Kaninchen war dies erst bei einem Gehalt von 0,156% der Fall. In der ersten Zeit nach der Einführung des Giftes, gleichgültig auf welchem Wege, bleibt der Gehalt des Gehirns an Chloralhydrat immer hinter dem des Blutes zurück. Erst später sinkt der Giftgehalt des Blutes stärker ab als der des Gehirns. Die Blutkörperchen sind reicher an Chloralhydrat als das Plasma. Die Leber weist immer einen geringeren Gehalt von Gift auf als das Gehirn. Archangelsky spricht infolgedessen die Ansicht aus, daß das Zentralnervensystem eine spezifische Affinität für das Chloralhydrat zu besitzen scheint. In gerichtsärztlicher Beziehung ist es von Belang, daß sich im Blut von Personen, die an Chloralhydratvergiftung gestorben sind, das Gift u. U. in erheblichen Mengen nachweisen läßt. So fand Bettink und v. d. Drießen<sup>7)</sup> im Blut eines erwachsenen, plötzlich verstorbenen Mannes 2,0292 g Chloralhydrat, während im Magen 3,4289 g, im Harn 0,2046, im Darminhalt 0,5505 g aufgefunden wurden. Nach Mansfeld und Fejes<sup>8)</sup> ist der Giftgehalt des Gehirns und damit auch die Wirkung des Chloralhydrats abhängig von dem Ernährungszustand des Tieres. 30 Minuten nach Einnahme ist der Chloralhydratgehalt des Gehirns von regelrecht ernährten und hungernden Kaninchen nahezu gleich. Während aber bei den ersteren im weiteren Verlauf immer geringere Bruchteile des einverleibten Chloralhydrats im Gehirn gefunden werden, nimmt beim Hungertier der Giftgehalt stetig zu, um nach 1½ Stunden seinen höchsten Grad zu erreichen (15,5% der eingenommenen Giftmenge). Das Vergleichstier zeigt zur selben Zeit einen Chloralhydratgehalt von 7,3—8,9%. Wenn man den überhaupt erreichten höchsten Stand berücksichtigt, so war der Gehalt um ⅓ geringer als der der Hungertiere. Die Verfasser führen diesen Befund darauf zurück, daß die Verteilung zwischen Hirnlipoiden und Körperfett durch den Hungerzustand zugunsten des Gehirns geändert worden ist.

**Wirkung auf das Blut.** Richardson<sup>9)</sup> stellte fest, daß Chloralhydrat frischem Blut zugesetzt, die Gerinnung verhindert; im Überschuß macht es das Blut teigig und rostbraun, die roten Blutkörperchen werden aufgelöst. Im lebenden Organismus dagegen zeigt das Blut makroskopisch nach hypnotischen Gaben keine Veränderung. Erst nach sehr großen Mengen, die rasch letal wir-

<sup>1)</sup> I. v. Mering u. Musculus, l. c. S. 396.

<sup>2)</sup> C. Ph. Falck, Dtsch. Zeitschr. f. prakt. Med. **22**, 247. 1877.

<sup>3)</sup> V. Kulisch, Pharmazeut. Post **30**, 303. 1897.

<sup>4)</sup> D. Vitali, Boll. chim. farm. 1899, zit. nach Maly, Jb. f. Tierchem. **29**, 300. 1900.

<sup>5)</sup> H. Thierfelder, Zeitschr. f. physiol. Chem. **10**, 163. 1886.

<sup>6)</sup> C. Archangelsky, Arch. f. exp. Pathol. u. Pharmacol. **46**, 347. 1901.

<sup>7)</sup> H. W. Bettink u. v. d. Driessen, W. Ph., Pharmazeut. Weekbl. **43**, 487. 1906.

<sup>8)</sup> G. Mansfeld u. L. Fejes, Arch. intern. d. Pharmacod. et d. Thérap. **17**, 347. 1907.

<sup>9)</sup> B. W. Richardson, Med. Times a. Gaz. 1869, S. 509 u. 537.

ken, ist die Gerinnungsfähigkeit vermindert und die Blutkörperchen erscheinen verändert. Nach Feltz und Ritter<sup>1)</sup> wird das Blut nach Einspritzung von konzentrierten Chloralhydratlösungen (1 : 5) schwer geschädigt. Die Blutkörperchen zeigen Gestaltsveränderungen, haben anscheinend ihre Elastizität verloren und das Plasma ist rot gefärbt. Mikroskopisch sind Hämoglobinschollen im Plasma sichtbar. Die Folge davon ist, daß das Blut den Sauerstoff nicht mehr aufzunehmen vermag und der Blutfarbstoff im Harn erscheint. Andreesen<sup>2)</sup> konnte nach Chloralhydrat in Gaben, welche Gefäßerweiterung hervorgerufen, eine Abnahme der Zahl der roten Blutkörperchen beobachten. Sie sank von 5,6 Millionen auf 4,8 während der Wirkung, um wieder auf 5,4 Millionen zu steigen, wenn die hypnotische Wirkung abgeklungen war. Es handelt sich hier nach der Auffassung des Verfassers um eine Zunahme des Wassergehalts des Blutes und nicht um eine wirkliche Verringerung der Erythrocytenzahl [Nowotny<sup>3)</sup>]. Die weißen Blutkörperchen büßen während der Chloralhydratwirkung ihre Bewegung in erheblichem Maße ein, so daß die Leukocytenwanderung auf entzündliche Reize nach Beobachtung von Ikeda<sup>4)</sup> am Froschmesenterium stark vermindert ist. Die Phagocytose von Streptokokken durch menschliche Leukocyten im Wrightschen Opsoninversuch wird durch Chloralhydrat gehemmt, da die Leukocyten eine Lähmung erfahren.

Der Blutzuckergehalt, der beim Kaninchen 0,11—0,12% beträgt, wird nach Zufuhr von Chloralhydrat, wie die Versuche von Jacobsen<sup>5)</sup> zeigen, erheblich gesteigert, bis 0,23%. Die Adrenalin- und Zuckerstichhyperglykämie wird durch Chloralhydrat vermehrt. Die Steigerung des Blutzuckers soll der narkotisierenden Wirkung des Chloralhydrates parallel gehen. Auch Carrasco<sup>6)</sup> konnte im Tierexperiment eine Hyperglykämie feststellen, die allerdings durch vorherige oder gleichzeitige Einspritzung von Gummilösung fast vollkommen verhindert werden konnte. Die Gaben waren so hoch gewählt, daß Temperaturabfall und Blutdrucksenkung zustande kamen. Waser<sup>7)</sup> bestimmte den Gehalt des Blutes an Gesamtfett und Lipoiden und unter diesen Cholesterin, Cholesterinester und Lecithin. Er stellte fest, daß nach Chloralhydrat bei längerer Darreichung der Cholesterin- und Lecithingehalt relativ vermindert sei, während die Cholesterinester und das Gesamtfett eine Zunahme aufweisen.

**Wirkung auf das Zentralnervensystem.** Grundsätzlich unterscheidet sich die Wirkung des Chloralhydrats auf das Zentralnervensystem höchstens in quantitativer Beziehung von der des Alkohols. Der Angriffspunkt ist vorzüglicherweise das Gehirn. Vereinzelte Ansichten, daß eine Anämie des Gehirns oder eine Schädigung des Herzens die primäre Ursache des Chloralhydratschlafes sei [Tissoni und Fogliato<sup>8)</sup>] können hier übergangen werden. Selbst während einer tiefen Narkose bleiben Nerven und Muskeln erregbar, was bereits Liebreich<sup>9)</sup> feststellen konnte, da er bei narkotisierten Fröschen im Augenblick der Durchschneidung des N. ischiadicus keine Reaktion von seiten des Tieres wohl aber eine Zuckung der Muskulatur beobachten konnte. Mittels

<sup>1)</sup> V. Feltz u. E. Ritter, Compt. rend. d. l'acad. d. sc. **79**, 324. 1874.

<sup>2)</sup> A. Andreesen, Inaug.-Diss. Dorpat 1883.

<sup>3)</sup> Th. Nowotny, Ing. Diss. Berlin 1913 (Tierärztl. Hochschule).

<sup>4)</sup> Y. Ikeda, Journ. of Pharmacol. a. exp. Therap. **8**, 137. 1916.

<sup>5)</sup> Th. B. Jacobsen, Biochem. Zeitschr. **51**, 443. 1913.

<sup>6)</sup> Fr. Carrasco, Compt. rend. d. l. soc. d. biol. **83**, 1289. 1920.

<sup>7)</sup> E. Waser, Zeitschr. f. physiol. Chem. **94**, 191. 1915.

<sup>8)</sup> G. Tizzoni u. G. Fogliato, Rivista clinica di Bologna **12**, 353. 1875.

<sup>9)</sup> O. Liebreich, l. c. S. 395.



elektrischer Reizung läßt sich das gleiche, natürlich eindringlicher zeigen. Ist die Narkose nicht zu weit fortgeschritten, so lassen sich, wie Jastrowitz<sup>1)</sup> zeigte, durch Reizung sensibler Nerven bzw. Endapparate, auch noch Reflexbewegungen auslösen, während die Erregbarkeit des Gehirns zur gleichen Zeit aufgehoben oder stark vermindert ist, so daß man, um eine Reaktion durch Reizung der motorischen Rindenregion zu erhalten, die Stromstärke oder die Zahl der Erregungen vermehren muß [Varigny<sup>2)</sup>]. Es sei gleich hier erwähnt, daß bei örtlicher Anwendung von Chloralhydrat auf freigelegte Hirnzentren keinerlei Wirkung bei elektrischer Reizung erkennbar ist [Concini<sup>3)</sup>]. Die Wirkung des Chloralhydrats wurde bei den verschiedensten Tierklassen untersucht. Bei Fröschen zeigte Liebreich, daß nach Injektion von 0,025—0,05 g die Tiere zunächst ein Stadium von aufgehobener Gehirntätigkeit aber mit erhaltener Reflextätigkeit, dann aber eine vollkommene Narkose mit Erlöschen der Reflexe aufwiesen. Rajewsky (l. c. S. 16) beobachtet zunächst Störungen in der Koordination der Bewegungen, dann Verlust der Spontanbewegungen und allmähliches Sinken und Erlöschen der Reflexerregbarkeit. Nach Richardson (l. c.) wird bei Fröschen durch 0,03 g Chloralhydrat eine 20stündige Narkose hervorgebracht, während 0,04 g eine tödliche Lähmung bedingen. Auch Fische (*Carassius vulgaris*) lassen sich selbstverständlicherweise ebenso wie Kaulquappen narkotisieren. Die narkotischen Konzentrationen für diese betragen nach Overton<sup>4)</sup> und Meyer<sup>5)</sup> 1:800—1:1200 = 0,0051—0,0076 g Mol., nach Kochmann<sup>6)</sup> rund 0,008—0,012 g Mol. Ebenso werden bei Vögeln, Mäusen, Kaninchen, Hunden, Katzen und Pferden hypnotische und narkotische Wirkungen beobachtet [Richardson, Rajewsky, Liebreich, l. c., Rehse<sup>7)</sup> u. a.]. Turnbull<sup>8)</sup> unterscheidet nach seinen Tierversuchen drei Stadien der Wirkung; zunächst ein hypnotisches, bei dem die Reflexe im wesentlichen noch erhalten sind, und auch die Sensibilität noch nicht merkbar verändert ist; dann ein sedatives, in dem die Sensibilität fast aufgehoben ist und nicht selten eine Art von kataleptischer Starre beobachtet wird; und schließlich das Stadium der tiefen Narkose mit Erschlaffung der Muskulatur und Aufhebung der Reflexe. Im wesentlichen sind diese Erscheinungen auch schon von Liebreich bei Tier und Mensch geschildert worden. Krishaber und Dieulafoy<sup>9)</sup> konnten bei Kaninchen nach Injektion von kleinen Mengen Chloralhydrat, unter 2 g, ein Excitationsstadium wahrnehmen, und auch Bouchut<sup>10)</sup> macht darauf aufmerksam, daß beim Menschen ein kurzes Erregungsstadium festzustellen ist. Rokitansky<sup>11)</sup> fand, daß sich chloralisierte Tiere in vielen Stücken ebenso verhalten wie diejenigen, denen das Gehirn von der Medulla oblongata abgetrennt wurde. Bei elektrischer Reizung des Rückenmarks ließen sich daher noch kräftige Zuckungen der Stammesmuskulatur hervorrufen. Maximowitsch<sup>12)</sup> konnte zeigen, daß bei Injektion

<sup>1)</sup> Jastrowitz, Berl. klin. Wochenschr. 1869, S. 414.

<sup>2)</sup> H. C. Varigny, Recherches expériment. sur l'excitabilité électrique des circonvolutions cérébrales. Paris 1884.

<sup>3)</sup> L. de Concini, Arch. d. pharmacol. experim. e sc. aff. **29**, 204. 1920.

<sup>4)</sup> E. Overton, Studien über die Narkose. Jena 1901.

<sup>5)</sup> H. Meyer u. Baum, J., Arch. f. exp. Pathol. u. Pharmacol. **42**, 119. 1899.

<sup>6)</sup> M. Kochmann, Zeitschr. f. exp. Pathol. u. Therapie. **12**, 328. 1913.

<sup>7)</sup> Rehse, Monatsh. f. prakt. Tierheilk. **21**, 413. 1910.

<sup>8)</sup> L. Turnbull, Philadelphia med. a. surg. Reporter 1872, S. 168.

<sup>9)</sup> Krishaber u. Dieulafoy, Compt. rend. d. l'acad. d. sc. **69**, 752. 1869.

<sup>10)</sup> Bouchut, Gaz. d. hôp. **133**, 527. 1869.

<sup>11)</sup> P. v. Rokitansky, Österr. med. Jahrb. 1874, S. 294.

<sup>12)</sup> J. Maximowitsch, Compt. rend. d. l. soc. d. biol. **23**, Juni 1888, zit. nach Virchow-Hirsch, Jahrb. 1888, I, 365.

des Chloralhydrats in das periphere Ende einer Carotis (Lösungen mit einem Gehalt von 0,65—0,7 g in 1 ccm) eine vollkommene Lähmung des Trigemini, des Facialis und der Cornea auf der Injektionsseite eintritt.

Bei großhirnlosen Tieren zeigte sich das Chloralhydrat, wie Monte<sup>1)</sup> am Kaninchen bewiesen, ebenfalls wirksam, so daß sein Angriffspunkt auch die infracorticalen Hirnteile sind.

**Wirkung auf periphere Nerven und Nervenendigungen.** Die Wirkung des Chloralhydrats unterscheidet sich nur quantitativ von der der übrigen Narkotica der Alkoholreihe. Es ist nicht unmöglich, daß geringe Konzentrationen die Erregbarkeit steigern. Dafür würde ein Befund sprechen, den Couty<sup>2)</sup> erhoben hat, indem er feststellte, daß bei Chloralvergiftungen mit großen Mengen des Giftes die Reizbarkeit der Nerven und Muskeln länger erhalten bleibt als bei nicht vergifteten, durch Erstickung getöteten Tieren. Mit Wahrscheinlichkeit handelt es sich um ähnliche Verhältnisse wie beim Äther, bei dem in geringen Konzentrationen Nerven- und Flimmertätigkeit länger bestehen bleibt. Tashiro und Adams<sup>3)</sup> konnten auch in der Tat am Scheerenerven der Krabbe eine Erregbarkeitssteigerung in 0,4% Chloralhydratlösung feststellen. 2proz. Lösungen lähmen den Nerven. Der Froschischiadicus wird in 15 Minuten in einer solchen Konzentration unerregbar und schon wenige Minuten nach Beginn der Gifteinwirkung fangen nach Legendre<sup>4)</sup> die Fetthüllen des Nerven zu quellen an, was der Verfasser offenbar mit dem allmählichen Verlust der Erregbarkeit in Zusammenhang bringen möchte. Wird das Chloralhydrat in hoher Konzentration beim lebenden Tier in die Nähe des N. ischiadicus eingespritzt, so kommt es in kurzer Zeit zu Lähmungen und degenerativen Erscheinungen des Nerven [Egli<sup>5)</sup>]. Chauchard<sup>6)</sup> hat am Nervmuskelpreparat des Frosches, das in Ringerlösung mit Chloralhydrat aufbewahrt wurde, die Lapicqueschen Konstanten der elektrischen Erregbarkeit bestimmt, nämlich die Rheobase oder den Schwellenwert des konstanten Stromes und die Chronaxie oder die Zeitkonstante, d. h. die Dauer des zur Schwellenerregung nötigen Stromstoßes bei einer Stromstärke, die gleich der doppelten Rheobase ist. In Konzentrationen, die für das Gesamttier gerade narkotisch wirken, ergaben sich keinerlei Veränderungen der beiden Konstanten. Als sichtbaren Ausdruck der durch Chloralhydrat eintretenden Lähmung spricht Bethe<sup>7)</sup> die Veränderung des von ihm beschriebenen Polarisationsbildes an. An der Anode und deren Umgebung wird durch den konstanten Strom die Färbbarkeit des Nerven vermindert oder aufgehoben, an der Kathode verstärkt. Chloralhydrat ebenso wie andere Narkotica: Äthyl- und Phenylurethan, verhindern das Zustandekommen dieser Erscheinungen.

Der Stoffwechsel des Nerven unter Einfluß des Narkoticums (Chloralhydrat und Urethan) wurde von Tashiro und Adams (l. c.) untersucht. Bei Konzentrationen, die eine reversible Lähmung hervorrufen, kommt es zu einer Verminderung der Kohlensäurebildung. Bei schwachen Konzentrationen von 0,4%, die auch die Erregbarkeit des Nerven steigern, ist die Menge der gebildeten Kohlensäure vermehrt. Verfasser sind der Ansicht, daß diese Stoffwechsel-

<sup>1)</sup> S. Morita, Arch. f. exp. Pathol. u. Pharmakol. 78, 218 u. 223. 1915.

<sup>2)</sup> Couty, Gaz. méd. d. Paris 1876, S. 110 u. 121, zit. nach Virchow-Hirsch, Jahrb. 1876, I, S. 456.

<sup>3)</sup> Sh. Tashiro u. H. Adams, Intern. Zeitschr. f. physik.-chem. Biol. 1, 450. 1914.

<sup>4)</sup> R. Legendre, Compt. rend. d. l. soc. d. biol. 85, 44. 1921.

<sup>5)</sup> R. Egli, Inaug.-Diss. Zürich 1915.

<sup>6)</sup> A. Chauchard, Compt. rend. d. l. soc. d. biol. 84, 826. 1921.

<sup>7)</sup> A. Bethe, Arch. f. exp. Pathol. u. Pharmakol. Suppl. 1908, S. 75.

vorgänge in unmittelbare Beziehungen zu der Narkose bzw. der Erregbarkeitssteigerung zu bringen seien. Daß Chloralhydrat die sensiblen Nervenendigungen bei direkter Berührung zu lähmen vermag, ist bereits bei der lokalen Wirkung besprochen worden.

**Wirkung auf den Kreislauf.** Die Ähnlichkeit der Wirkung des Chloralhydrats mit der des Chloroforms auf den Kreislauf ist eine außerordentlich große. Es bestehen nur quantitative Unterschiede. Außerdem fallen beim Chloralhydrat selbstverständlicherweise die Reflexwirkungen fort, die dem Chloroform bei seiner Einverleibung als Dampf per inhalationem eigen sind. Zutreffend haben Héger und Stiennon<sup>1)</sup> die Chloralhydratwirkung geschildert. Noch bevor der Cornealreflex erlischt und Anästhesie eintritt, beginnt ein Absinken des Blutdrucks, der auch nicht wieder zum alten Stand zurückkehrt, solange das Tier unter der Chloralhydratwirkung steht. Nach großen Gaben schreitet der Abfall besonders bei intravenöser Injektion von z. B. 0,2 g Chloralhydrat allmählich bis zur Nullinie fort. Bei kleinen Gaben ist zunächst eine geringe Beschleunigung des Herzschlages festzustellen, da beim Sinken des Blutdruckes der Vagustonus nachläßt. Bei mittleren Gaben kommt es aber schon zu einer Verlangsamung, da auch das Herz geschädigt wird. Die Blutdrucksenkung beruht anfangs auf einer zentral bedingten Gefäßerweiterung, ohne daß die Reflexfunktionen der Vasomotoren erloschen sind. Allmählich wird die Narkose des vasomotorischen Zentrums größer, und es gesellt sich zu ihr die immer mehr zunehmende Lähmung des Herzens. Bei großen Gaben, besonders nach intravenöser Injektion, tritt der Tod durch Herzstillstand ein. Bei den minimal tödlichen Dosen steht zunächst die Atmung. Ob das Chloralhydrat in den Konzentrationen, wie sie im Blut selbst bei tödlicher Vergiftung vorkommen können, die Gefäße auch peripher beeinflußt, ist, bisher noch nicht näher untersucht worden. Die Verlangsamung des Herzschlages ist, wie Rokitansky<sup>2)</sup> gezeigt hat, nicht auf eine Reizung des Vagus zurückzuführen, da sie auch nach Atropinisierung beobachtet wurde. Umgekehrt wirkt aber die Vagusreizung nach Vulpian<sup>3)</sup> sowohl bei elektrischer Reizung des peripheren, wie zentralen Stumpfes des durchschnittenen Vagus außerordentlich schädlich, da bei längerer Reizung nicht nur ein vorübergehender, sondern auch dauernder Stillstand des Herzens und der Atmung zu beobachten ist. Verfasser bringt mit dieser Tatsache die Beobachtung in Zusammenhang, daß die Vornahme von Operationen bei chloralisierten Tieren infolge reflektorischer Vagusreizung durch das operative Trauma plötzlichen Herzstillstand hervorrufen könne. Genauer sind diese Verhältnisse von Loewi<sup>4)</sup> untersucht worden. Die intravenöse Injektion von so kleinen Gaben, daß weder Pulsfrequenz noch Blutdruck eine wesentliche Veränderung erleiden, verhindert den spontanen Wiederbeginn des Herzschlages während der Vagusreizung. Loewi schließt aus diesen Versuchen, daß das spontane Einsetzen des Herzschlages während der Vagusreizung beim nicht vergifteten Tier auf eine Tätigkeitssteigerung der reizbildenden Apparate während der Hemmung zurückzuführen ist, so daß diese schließlich durch die Größe des Reizes überwunden wird. Da nun Chloralhydrat die Reizbildung im Herzen unterdrückt oder doch schädigt, so kann die Steigerung der Funktion der reizbildenden Teile nicht mehr die Höhe erreichen, die nötig wäre, um den hemmen-

<sup>1)</sup> Héger u. Stiennon, Journ. d. med. d. Bruxelles 1875, S. 197.

<sup>2)</sup> P. v. Rokitansky, Wien. Sitzungsber. 74, Abt. 3, S. 105, zit. nach Virchow-Hirsch, Jahrb. 1877, I, 198.

<sup>3)</sup> Vulpian, Compt. rend. d. l'acad. d. sc. 86, 1303. 1878.

<sup>4)</sup> O. Loewi, Arch. f. exp. Pathol. u. Pharmakol. 70, 323. 1912.



den Einfluß des Vagus zu überwinden. Große Chloralhydratgaben heben die Vaguserregbarkeit auf.

Die Wirkung des Chloralhydrats auf das Herz selbst war mehrfach Gegenstand experimenteller Untersuchungen. Bereits Rajewsky (l. c.), Liebreich und Andrews<sup>1)</sup> stellten die Verlangsamung des Herzschlages fest und zeigten, daß es sich nicht um einen Hemmungsmechanismus handelt. Andrews insbesondere wies darauf hin, daß die Verlangsamung des Herzschlages proportional der Gabengröße zunimmt. Harnack und Witkowski<sup>2)</sup> beobachteten ebenfalls die fortschreitende Verlangsamung des Froschherzens, die immer länger dauernde Diastole, in der das Herz sich stärker füllt und den schließlichen diastolischen Stillstand. Im Anfang gelingt es noch durch mechanische, chemische und, wie Böhme<sup>3)</sup> später zeigen konnte, durch elektrische Reize den Herzmuskel zur Kontraktion zu bringen. Da Atropin den Stillstand nicht beseitigt, so konnte es sich nicht um eine Hemmungswirkung handeln, Harnack und Witkowski suchen deshalb die Ursache des Herzstillstandes in einer Lähmung der mit Automatie begabten Herzteile, besonders da die lokale Applikation des Chloralhydrats (und auch Jodaldehyds) in der Sinusgegend oder an der Atrioventrikulargrenze den Herzschlag stark verlangsamte. Weiterhin zeigte Rohde<sup>4)</sup> in eingehenden Untersuchungen an der nach Bernstein abgeklemmten Herzspitze, daß die charakteristischen Eigenschaften des Herzens unter Einwirkung des Chloralhydrats verloren gehen (2—6 ccm 0,75proz.

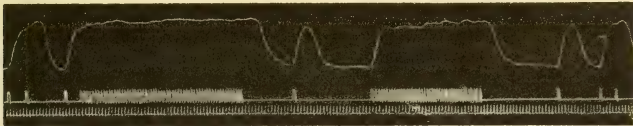


Abb. 2. Tetanus des Herzmuskels nach Chloralhydratvergiftung (Rohde).

Lösung in die Bauchvene des Frosches). Die refraktäre Phase schwindet, das Gesetz der maximalen Reaktion auf den gerade wirksamen Reiz (Alles- oder Nichtsgesetz) verliert seine Geltung, es lassen sich durch Reize Superpositionen und echter Tetanus (siehe Abb. 2) hervorrufen, und die Rhythmizität auf Dauerreize hört auf. Diese Veränderungen der Grundeigenschaften des Herzens treten ein, während die Anspruchsfähigkeit für elektrische Einzelreize, sowie die Erregungsleitung im Ventrikel normal bleiben, so daß sich die Herzspitze auf den wirksamen Minimalreiz hin bei nur geringer Beeinträchtigung der Kontraktilität zusammenzieht. Alle beobachteten Vergiftungserscheinungen waren nach Entfernung des Giftes reversibel. Hemmungserscheinungen kamen nicht in Frage, da die Ergebnisse auch beim atropinisierten Herzen vorhanden waren. Rohde glaubt durch Chloralhydrat zwei Gruppen von Eigenschaften des Herzens voneinander trennen zu können, von denen die eine allen Muskeln mit ihren peripheren Nervenausbreitungen eigentümlich ist, und die andere sich nur bei muskulären Organen zeigen, die auch Nervenzentren enthalten. Bei starker

<sup>1)</sup> J. B. Andrews, Amer. Journ. f. med. sc. 1871, zit. nach Virchow-Hirsch, Jahrb. I. 333, 1871,

<sup>2)</sup> E. Harnack u. L. Witkowski, Arch. f. exp. Pathol. u. Pharmakol. 11, 1. 1879.

<sup>3)</sup> A. Böhme, Arch. f. exp. Pathol. u. Pharmakol. 52, 346. 1905.

<sup>4)</sup> E. Rohde, Arch. f. exp. Pathol. u. Pharmakol. 54, 104. 1905.

Chloralvergiftung verhält sich die Herzspitze wie ein solcher Muskel, dem die Nervenzentren genommen worden sind. Es würde also gelingen, durch das Gift nervöse Elemente auszuschalten. Diese Ergebnisse lassen sich am besten mit der neurogenen Theorie des Herzschlages vereinigen, für die sie eine Stütze bilden. Carlson<sup>1)</sup> schließt sich auf Grund seiner Versuche mit Chloralhydrat am Limulusherzen, bei dem bekanntlich Herzganglien, Nerven und Muskulatur anatomisch getrennt werden können, den Anschauungen Rohdes an, während Schultz<sup>2)</sup> nach Versuchen an Frosch und Schildkröte diese Auffassung nicht teilt, da die charakteristischen Merkmale der Herzbewegung auch unter Chloralhydrat nach seiner Ansicht nicht verloren gehen. Zu ähnlichen Ergebnissen kommt Bornstein<sup>3)</sup> in seinen Versuchen an der abgeklemmten Froschherzspitze. Nach geringen Konzentrationen von 0,1% Chloralhydrat nimmt die Geschwindigkeit, mit der Kontraktilität und Anspruchsfähigkeit des Herzens nach jeder Systole zu ihrer optimalen Höhe zurückkehren, zu (positiv-rhythmintrope bzw. rhythmobathmotrope Wirkung). Die absolut nach jeder Systole erreichbare Kontraktionshöhe (Höhe des optimalen Rhythmus) und die überhaupt erreichbare Anspruchsfähigkeit (Anspruchsfähigkeit für den Rhythmus des kleinsten Reizes) bleiben lange Zeit unverändert und nehmen erst in späteren Stadien der Vergiftung ab (negativ inotrope bzw. bathmotrope Wirkung). Ferner wird die Reizerzeugung in den automatisch tätigen Gebilden vermindert, desgleichen die Fortpflanzungsgeschwindigkeit der Erregung (negativ chrono- und drömotrope Wirkung). Die Schädigungen des Herzens wurden hervorgerufen durch 1proz. Chloralhydratlösungen. Fröhlich und Pick<sup>4)</sup> fanden, daß Chloralhydrat in Konzentrationen von 1 : 400, zu der Kanülenflüssigkeit des nach der Straubschen Methode arbeitenden Herzens zugesetzt, sowohl das Gesamtherz, als auch den durch die zweite Stanniusligatur abgeschnürten automatisch schlagenden Ventrikel zu dauerndem diastolischen Stillstand bringt. Durch mechanische Reize waren in beiden Fällen Kontraktionen hervorzurufen.

Von weiteren Arbeiten, die sich mit dem Kreislauf beschäftigen, seien noch genannt die Untersuchungen Neubauers<sup>5)</sup>, der an der Leber von Kaninchen durch Aufnahme plethysmographischer Kurven bei gleichzeitiger Registrierung des Blutdrucks Volumenabnahme der Leber nach intravenöser Injektion von Chloralhydrat beobachten konnte. Nach Morita<sup>6)</sup> sollen angeblich die Portalgefäßkapillaren der Froschleber durch 1- und 2proz. Chloralhydratlösungen nicht beeinflußt werden. Mayor<sup>7)</sup> hat sehr zahlreiche Tierversuche über die Giftwirkung des Chloralhydrats auf den Kreislauf angestellt (Kaninchen und Hund). Sie stimmen im wesentlichen mit den eben geschilderten Veränderungen überein.

**Wirkung auf die Atmung.** Daß die Atmung unter der Einwirkung des Chloralhydrats bei Tieren und Menschen auch bei therapeutischen Gaben verlangsamt wird, beruht zunächst auf dem Eintritt des Schlafzustandes, dann aber auch auf der Wirkung des Chloralhydrats selbst. Cushny<sup>8)</sup> stellte bei sich selbst und decerebrierten Katzen fest, daß Chloralhydrat die Atemfrequenz vermindert, ohne (wenigstens anfangs) die Atemtiefe zu beeinflussen. Erst bei

<sup>1)</sup> A. J. Carlson, Amer. Journ. of physiol. **17**, 177. 1906.

<sup>2)</sup> W. H. Schultz, Amer. Journ. of physiol. **16**, 483. 1906.

<sup>3)</sup> A. Bornstein, Arch. f. Anat. u. Physiol. 1907, S. 383.

<sup>4)</sup> A. Fröhlich u. E. P. Pick, Arch. f. exp. Pathol. u. Pharmakol. **84**, 250. 1918.

<sup>5)</sup> E. Neubauer, Biochem. Zeitschr. **52**, 118. 1913.

<sup>6)</sup> S. Morita, Arch. f. exp. Pathol. u. Pharmakol. **78**, 232. 1915.

<sup>7)</sup> A. Mayor, Therap. Monatsh. 1907, S. 250.

<sup>8)</sup> A. R. Cushny, Proc. roy. soc. **6**, 123. 1913.

großen Gaben wird die Atmung langsam und tief, was aber keineswegs auf eine Erregung des Atemzentrums, sondern im Gegenteil auf eine erhöhte Toleranz gegenüber großen Kohlensäuremengen im Blut zurückzuführen ist. Gestützt auf den experimentellen Befund beim Menschen, daß das Verhältnis Alveolarventilation in der Minute als Gradmesser für die Reizbarkeit des Atemzentrums anzusehen sei, zeigt Lindhard<sup>1)</sup>, daß 2 g Chloralhydrat eine deutliche Schädigung des Atemzentrums hervorbringe. Zu gleichen Ergebnissen gelangt Wieland<sup>2)</sup> nach Versuchen an der Taube, bei der unter dauernder Durchströmung der Lungen von den pneumatischen Oberarmknochen aus ein Kohlensäuregehalt von etwa 2% den Schwellenwertreiz für die Atmung darstellt. 0,5 g Chloralhydrat pro Kilogramm Tier vermindert die Erregbarkeit des Atemzentrums, da selbst bei einem Kohlensäuregehalt von 2,4% die Atmung noch nicht wieder in Gang kommt. Während nach Langlois und Richet<sup>3)</sup> Hunde stundenlang gegen einen Widerstand von mehr als 20 mm Hg ohne Schädigung atmen können, und erst bei 28 mm Hg Ausatemungswiderstand die ersten Zeichen der Asphyxie zeigen, genügt bei chloralisierten Tieren schon ein Gegendruck von 10—16 mm Hg, um die Atmung aufzuheben. Vagotomie oder vorherige Blutentziehung scheinen darauf ohne Einfluß zu sein.

**Wirkung auf Drüsen.** Während man zunächst annahm, daß Chloralhydrat keinen Einfluß auf die Drüsentätigkeit ausübt [Keyser<sup>4)</sup>], mußte dieses Urteil sehr bald berichtigt werden. Fiumi und Favrat<sup>5)</sup> zeigten, daß beim Menschen die Absonderung der Magensalzsäure vermindert, und dadurch die Verdauung von gekochtem Eiweiß verlangsamt wird. Die Pepsinabsonderung aber schien keine Beeinträchtigung zu erfahren, die Schleimabsonderung jedoch, wohl infolge der reizenden Wirkung des Chloralhydrats, befördert zu sein. Die Darmsaftsekretion wird nach Frouin<sup>6)</sup> sehr erheblich gesteigert; denn bei einem Darmfistelhund wurden nach Einspritzung von 20 ccm 5proz. Chloralhydratlösung in eine oberhalb der Fistel gelegene Duodenalschlinge 10 bzw. 15 ccm Darmsaft abgesondert, während die Einspritzung von 5 ccm 4 promill. Salzsäure nur 3,5 bis 4,5 ccm Darmsaft bedingte. Wertheimer und Lepage<sup>7)</sup> injizierten 1 g Chloralhydrat mit 5 ccm Wasser in das Duodenum eines Hundes und stellten schon nach 2—3 Minuten eine lebhaftete Sekretion von Pankreassaft fest, die 20 bis 25 Minuten anhielt und allmählich nachließ. Auch nach Vago- und Sympathicotomie gelingt der Versuch, und da die Speichelsekretion keine Zunahme erfährt, so schließen die Forscher, daß es sich um Reflexwirkung infolge der örtlichen Reizung handelt, nicht aber um eine resorptive Wirkung. Auch die Gallensekretion wird unter den gleichen Versuchsbedingungen überaus kräftig angeregt [Wertheimer<sup>8)</sup>], doch kommt diese auch in Gang, wenn die Chloralhydratlösungen intravenös oder per rectum verabfolgt werden; allerdings müssen die Gaben in den letzten Fällen größer sein als bei Einspritzung in das Duodenum. Die Ergebnisse wurden von Falloise<sup>9)</sup> bestätigt. Bei der Vermehrung der Gallensekretion ist es auffallend, daß sie ebenso wie die Pankreassekretion

<sup>1)</sup> J. Lindhard, Journ. of physiol. **42**, 337. 1911.

<sup>2)</sup> H. Wieland, Arch. f. exp. Pathol. u. Pharmacol. **79**, 95. 1915.

<sup>3)</sup> P. Langlois u. Ch. Richet, Compt. rend. d. l. soc. d. biol. 1888, S. 779.

<sup>4)</sup> P. D. Keyser, Philadelphia med. a. surg. Reporter 1870, S. 105.

<sup>5)</sup> A. Fiumi, u. A. Favrat, Arch. ital. d. biol. **6**, 412. 1886.

<sup>6)</sup> A. Frouin, Compt. rend. d. l. soc. d. biol. **56**, 461. 1904.

<sup>7)</sup> E. Wertheimer u. L. Lepage, Compt. rend. d. l. soc. d. biol. **52**, 668. 1900.

<sup>8)</sup> E. Wertheimer, Compt. rend. d. l. soc. d. biol. **55**, 286. 1903.

<sup>9)</sup> A. Falloise, Bull. d. l. cl. d. sc. d. l'ac. roy. d. Belgique 1903, S. 1106.



3—5 Minuten nach der Einspritzung beginnend, einen ersten Gipfelpunkt nach ungefähr 10 Minuten erreicht, dann sich etwa auf gleicher Höhe hält oder etwas zurückgeht, schließlich aber nach 30—40 Minuten einen zweiten Anstieg aufweist. Der Blutdruck sinkt nach der Chloralhydrateinspritzung (3—5 cg pro Kilogramm Tier) zunächst ab, um allmählich wieder zu steigen. Bei Einspritzung des Chloralhydrats in den unteren Abschnitt des Dünndarmes, in eine Vene oder die Pleurahöhle beobachtet man keinen Einfluß auf die Saftabsonderung der Bauchspeicheldrüse, während die Gallensekretion nach 15—20 Minuten rasch zunimmt. Die cholagoge Wirkung des Chloralhydrats wird durch Alotropinisierung nicht verhindert. Auf Grund dieser Versuchsergebnisse nimmt Falloise mit Recht an, daß die Vermehrung des Pankreassaftes unter den geschilderten Bedingungen auf einer durch örtliche Einwirkung hervorgerufene Sekretinabsonderung beruht, während die Zunahme der Gallensekretion die Folge des resorbierten Chloralhydrats sei, das, wie die Atropinisierung zeigt, unmittelbar die Leberzellen selbst beeinflußt. Die Versuche Fleigs<sup>1)</sup> kommen zu ganz ähn-

lichen Ergebnissen: sie zeigen einwandfrei die Bildung von Sekretin unter Einwirkung des Chloralhydrats und außerdem die Mitbeteiligung eines Reflexvorganges bei der Vermehrung der Saftabsonderung der Bauchspeicheldrüse. Die Urinabsonderung scheint durch Chloralhydrat in hypnotischer Konzentration unter Verminderung des spez. Gewichtes des Urins vermehrt zu sein [Drasche<sup>2)</sup>].

**Wirkung auf die quergestreifte und glatte Muskulatur.** Die quergestreifte Muskulatur wird bei genügend hohen Konzentrationen gelähmt,

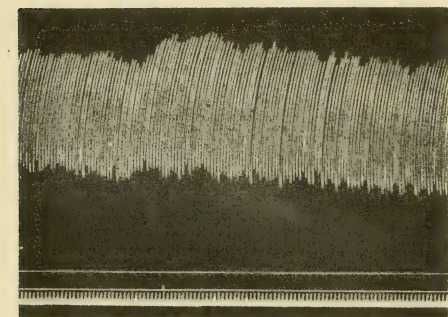


Abb. 3. Vergrößerung der Pendelbewegungen nach kleinen Gaben von Chloralhydrat. (Nach Sembdner.)

wovon man sich leicht überzeugen kann, wenn man einen Froschgastrocnemius in eine 1—2proz. Chloralhydratlösung einlegt. Wahrscheinlich sind kleinere Gaben ebenso wie beim Alkohol imstande, die Erregbarkeit des Muskels zu erhöhen.

Von der glatten Muskulatur ist die des Darmes und Ureters unter Chloralhydratwirkung untersucht worden. In kleinen Gaben von 0,05 g auf 100 ccm Tyrodelösung veranlaßt Chloralhydrat eine Zunahme der Bewegungen des nach Magnus isolierten Kaninchendarmes (Abb. 3). In Konzentrationen über 0,05 zu 100 tritt entweder sofort oder nach vorheriger kurzer Erregung eine Lähmung ein. In seltenen Fällen wird nach vorübergehender Erregung ein Zustand beobachtet, in dem das Präparat außerordentlich hohe, träge und seltene Kontraktionen ausführt [Sembdner<sup>3)</sup>]. Auf welche Teile des Darmes das Chloralhydrat seine Wirkung entfaltet (Muskeln, Nerven, Ganglien), wird nicht näher angegeben.

<sup>1)</sup> C. Fleig, Arch. intern. de physiol. 1, 286. 1904.

<sup>2)</sup> A. Drasche, Wien. med. Wochenschr. 1870.

<sup>3)</sup> F. Sembdner, Pflügers Arch. f. d. ges. Physiol. 155, 19. 1913.

Die rhythmischen Bewegungen des isolierten Ureters vom Menschen, Hund und anderen Säugetieren werden durch Chloralhydrat aufgehoben [Boulet<sup>1)</sup>]. Da das am Muskel angreifende Bariumchlorid noch Kontraktionen erzeugt, so wird die Muskulatur durch Chloralhydrat wahrscheinlich gar nicht oder nicht vollständig gelähmt.

**Wirkung auf das Auge.** Während nach Drasche<sup>2)</sup> auf hypnotische Gaben des Chloralhydrats die Pupillen mittelweit sind und auf Lichteinfall stark reagieren, sind sie nach hohen, schon narkotischen Gaben stark verengert, bisweilen verzogen und zeigen auf Lichteinfall keine Reaktion mehr. Die Versuche von Hyatt, Guigan und Rettig<sup>3)</sup> am Frosch und Hund stehen damit in Einklang. Die Verengung der Pupillen bis auf Stecknadelkopfgroße läßt sich bei beiden Tierarten auf zentrale Vorgänge zurückführen, indem die dem Oculomotoriuszentrum übergeordneten Hemmungszentren durch das Chloralhydrat gelähmt werden. Die Möglichkeit, daß der Angriffspunkt im Muskel, in den Nervenendigungen des Oculomotorius, im Ganglion ciliare oder sympathischen Nerven liegt, wird durch antagonistische Versuche ausgeschlossen. Die Annahme vom Fortfall zentraler Hemmungen für das Oculomotoriuszentrum wird noch dadurch wahrscheinlicher, daß Strychnin, Coffein, Atropin und andere zentral erregend wirkende Substanzen, die sonst beim unvergifteten Tier Pupillenverengung hervorbringen, bei chloralisierten Tieren Pupillenerweiterung veranlassen, da sie antagonistisch das Hemmungszentrum wieder einschalten.

Chloralhydrat ist, wie die Versuche von Kochmann und Römer<sup>4)</sup> ergeben, imstande, den intraokulären Druck des Auges zu vermindern. Die Drucksenkung kommt dadurch zustande, daß durch die Erweiterung der Splanchnicusgefäße, das Blut vom Kopf, also auch aus dem Auge abfließt, und dadurch die Flüssigkeitsmenge im Augeninnern vermindert wird. Die sonst beim normalen Tiere durch subkonjunktivalen Kochsalzreiz (0,5 ccm 10 proz. Kochsalzlösung) hervorgerufene Drucksteigerung wird durch Chloralhydrat in blutdrucksenkenden Gaben vollständig aufgehoben.

**Wirkung auf den Stoffwechsel.** Sie ist etwa die gleiche wie die des Chloroforms. Nach Harnack und Remertz<sup>5)</sup> kommt es beim chloralisierten Hund zu einer vermehrten Stickstoffausscheidung, die die Forscher nicht auf eine Steigerung der Oxydation, sondern auf einen Zerfall von Körpereweiß zurückführen. Die Harnstoffausscheidung ist nicht wesentlich gesteigert, sondern die N-Vermehrung ist durch andere organische stickstoffhaltige Verbindungen, wahrscheinlich höhere Abbauprodukte verursacht. Gleichzeitig kommt es zu einer vermehrten Ausscheidung des Schwefels um etwa 15% gegenüber den Vergleichsperioden. An der Steigerung ist der organisch gebundene Schwefel beteiligt, während der unoxydierte und der anorganische vermindert sind. Nach den Versuchen von Hopkins<sup>6)</sup> läßt sich die erhöhte Stickstoffausscheidung beim Hund deutlich nachweisen. Ähnliche Ergebnisse hatte auch Taniguti<sup>7)</sup>. Auch beim Menschen ist, wie Peiser<sup>8)</sup> zeigen konnte, die Stickstoffausscheidung unter Chloralhydratwirkung (2—5 g täglich) ziemlich erheblich vermehrt, und

<sup>1)</sup> L. Boulet, *Compt. rend. d. l. soc. d. biol.* **77**, 355. 1914.

<sup>2)</sup> A. Drasche, *l. c.* S. 406.

<sup>3)</sup> E. G. Hyatt, H. Mc. Guigan u. F. A. Rettig, *Journ. of pharm. a. exp. therap.* **15**, 415. 1920.

<sup>4)</sup> M. Kochmann u. P. Römer, *Arch. f. Ophthalmologie* **88**, 528. 1914.

<sup>5)</sup> E. Harnack u. I. Remertz, *Fortschritte d. Mediz.* **11**, 265. 1893.

<sup>6)</sup> J. G. Hopkins, *Amer. Journ. of obstetr.* **65**, 560. 1912.

<sup>7)</sup> K. Taniguti, *Virch. Arch. f. path. Anat.* **120**, 121. 1889.

<sup>8)</sup> J. Peiser, *Inaug.-Diss. Halle* 1892.

zwar von 14,7 g auf 16,7 g am Tage. Auch der gasförmige Stoffwechsel erleidet starke Veränderungen. Während nach Richet<sup>1)</sup> vom normalen Hunde je nach der Größe verschiedene Kohlensäuremengen gebildet werden, diese aber auf die Einheit der Körperoberfläche bezogen, fast vollkommen gleich sind, scheidet das chloralisierte Tier CO<sub>2</sub>-Mengen aus, die dem Gewicht proportional sind. Diese Beobachtung wird mit dem Fortfall regulatorischer Mechanismen erklärt, die beim kleineren Tier mit verhältnismäßig großer Körperoberfläche zu einer Erhöhung der Verbrennungsvorgänge führen, um auf diese Weise der stärkeren Wärmeabgabe entgegenzuwirken. Auch nach Glagoleff<sup>2)</sup> sind bei chloralisierten Tieren erhebliche Störungen der Sauerstoffaufnahme und Kohlensäureabgabe festzustellen.

Als Stoffwechselstörung muß auch die Hyperglykämie (siehe Abschn. Blut) und die von einigen Forschern angegebene geringe Glykosurie angesehen werden. Levinstein<sup>3)</sup> behauptet bei akuter Chloralhydratvergiftung eine rechtsdrehende und gärfähige Substanz, also Traubenzucker, im Urin gefunden zu haben. Nach Nebelthau<sup>4)</sup> soll bei Hühnern unter Chloralhydratwirkung der Glykogengehalt der Leber vermehrt sein, was u. U. auf eine Hemmung der Verbrennungsvorgänge schließen lassen könnte. Von Bedeutung ist die von Eckhard<sup>5)</sup> gemachte Beobachtung, daß experimenteller Diabetes nach Zuckerstich bzw. bei langdauernder Reizung des zentralen Endes des durchschnittenen Vagus durch Chloralhydrat verhindert wird. Eine Erklärung ist hierfür noch nicht zu geben.

Die Wirkung des Chloralhydrats auf den **Wärmehaushalt** macht sich in der Verminderung der Eigenwärme geltend. Während Jastrowitz<sup>6)</sup> beim Menschen nach therapeutischen Gaben nur einen geringen Temperaturabfall um einige Zehntelgrade beobachten konnte, gibt Spenser-Wells<sup>7)</sup> eine Erniedrigung der Eigenwärme um 2° an. Ähnliche Beobachtungen wurden von Duke<sup>8)</sup>, Bouchut<sup>9)</sup>, Demarquay<sup>10)</sup> und vielen anderen gemacht. Bei Kaninchen, die mit gerade nicht tödlichen Dosen vergiftet worden waren, betrug der Temperaturabfall bis zu 7° [Zuber<sup>11)</sup>]. Es ist ersichtlich, daß die therapeutischen Gaben nur eine ganz geringe Verminderung der Eigenwärme hervorbringen, während die großen, schon narkotisch wirkenden einen mehr oder minder großen Temperatursturz hervorrufen. Der mit Kollaps einhergehende Temperaturabfall nach fast tödlichen Gaben ist auch anderen narkotisch wirkenden Substanzen eigen, wie Harnack und Meyer<sup>12)</sup> gezeigt haben. Es handelt sich beim Chloralhydrat, wie auch beim Alkohol um eine Lähmung der Wärmeregulation durch das Narkoticum, welches die Wärmebildung infolge

<sup>1)</sup> Ch. Richet, Arch. d. physiol. 1890, S. 221.

<sup>2)</sup> M. Glagoleff, Inaug.-Diss. Petersburg 1903, zit. nach Maly's, Jahrb. **33**, 774. 1903.

<sup>3)</sup> E. Levinstein, Berl. klin. Wochenschr. 1876, Nr. 27, zit. nach Maly's, Jahrb. **6**, 266. 1876.

<sup>4)</sup> E. Nebelthau, Zeitschr. f. Biol. **28**, 138. 1891.

<sup>5)</sup> F. Eckhard, Arch. f. exp. Pathol. u. Pharmakol. **12**, 276. 1880.

<sup>6)</sup> Jastrowitz, Berl. klin. Wochenschr. 1869, S. 414.

<sup>7)</sup> Spenser - Wells, The Lancet 1870, S. 484, zit. nach P. Schirmer, Inaug.-Diss. Leipzig 1870.

<sup>8)</sup> B. Duke, The Lancet 1870, S. 443, zit. nach P. Schirmer, Inaug.-Diss. Leipzig 1870.

<sup>9)</sup> Bouchut, Gaz. d. Hôp. **133**, 527. 1869.

<sup>10)</sup> Demarquay, Compt. rend. d. l. acad. d. sc. **69**, 640. 1869.

<sup>11)</sup> H. J. C. Zuber, Thèse Straßburg 1870.

<sup>12)</sup> H. Meyer, Ing. Diss. Halle 1893.



der allgemeinen Beruhigung oder Narkose vermindert und die Wärmeabgabe durch Erweiterung der Hautgefäße erhöht. Da die Regulationszentren gelähmt werden, so muß die Temperatur abfallen.

Tabelle 1.  
Narkotische und tödliche Gaben:

	Narkotische Gaben		Tödliche Gabe
Kaulquappen . . .	0,012 g Mol. <sup>1)</sup>		
Kaulquappen . . .	1 : 800—1 : 1200 <sup>2)</sup>		
	= 0,0051—0,0076 g Mol.		
Kaulquappen . . .	0,02 g Mol. <sup>3)</sup>		
Kaulquappen . . .	0,05 g Mol. bei 3° C. <sup>4)</sup>		
Kaulquappen . . .	0,0025 g Mol. bei 30° C. <sup>4)</sup>		
Carassius vulg. . .	0,008—0,012 g Mol. <sup>1)</sup>		
Frösche . . . . .	0,03 g (narkotisch)		0,04 g <sup>5)</sup>
Frösche . . . . .	0,025 g	subcut. <sup>6)</sup>	
Tauben . . . . .	0,1—0,12 (Schlaf)		0,15 g <sup>5)</sup>
Igel . . . . .	0,157—0,172 pro kg	subcut. <sup>7)</sup>	
Mäuse . . . . .	0,1015 g (narkotisch) <sup>5)</sup>		
Meerschweinchen . .	0,3 pro kg	subcut. <sup>7)</sup>	
Kaninchen . . . . .			2,5—3,0 g, im ganzen subcut. <sup>6)</sup>
Kaninchen . . . . .	0,1 g pro kg (minimal hypnot.) <sup>8)</sup>		
Kaninchen . . . . .	0,5 g (hypnotisch) <sup>9)</sup>		
Kaninchen . . . . .	2,0 g (tiefe Nark.)		11—12,0 g <sup>5)</sup>
Kaninchen . . . . .	1,5 g (Schlaf)		3,5 g <sup>10)</sup>
Kaninchen . . . . .	2,5 g (Anästhesie) <sup>10)</sup>		
Kaninchen . . . . .	0,5 g (noch narkotisch)	per os <sup>11)</sup>	
Kaninchen . . . . .	0,03 g pro kg	intravenös <sup>12)</sup>	
Kaninchen . . . . .	0,4 g pro kg	subcut.	1 g pro kg subcut. <sup>13)</sup>
Pferd . . . . .	0,08 g pro kg (Narkose)	per os <sup>14)</sup>	
Pferd . . . . .	2,0 g im ganzen	intravenös <sup>15)</sup>	
Hund . . . . .	0,6 g (vollk. Nark.) <sup>6)</sup>		
Hund . . . . .	0,5 g (noch narkotisch)	per os <sup>11)</sup>	
Katze . . . . .			0,15 g <sup>11)</sup>
Mensch . . . . .	7,5 g (maximal) <sup>5)</sup>		
Mensch . . . . .	6—8 g (fast vollk. Nark.)		4—12 g <sup>16)</sup>

Die akute Chloralhydratvergiftung des Menschen setzt sich ihren Erscheinungen nach aus der Narkose mit Erlöschen der Reflexe, den Störungen der At-

<sup>1)</sup> M. Kochmann, Zeitschr. f. exp. Pathol. u. Therap. **12**, 328. 1913.

<sup>2)</sup> E. Overton, Studien über die Narkose. Jena 1901.

<sup>3)</sup> Fr. Baum, Arch. f. exp. Pathol. u. Pharmacol. **42**, 119. 1899.

<sup>4)</sup> H. H. Meyer, Arch. f. exp. Pathol. u. Pharmacol. **46**, 338. 1901.

<sup>5)</sup> B. W. Richardson, Med. Times a. Gaz. 1869, S. 509 u. 537.

<sup>6)</sup> O. Liebreich, Das Chloralhydrat, ein neues Hypnoticum und Anästheticum und dessen Anwendung in der Medizin. Berlin 1869.

<sup>7)</sup> J. Noé, Compt. rend. d. l. soc. d. biol. **55**, 1264. 1904.

<sup>8)</sup> M. Kochmann u. O. Barten, Arch. intern. d. Pharmacodyn. et d. Thérap. **23**, 121. 1913.

<sup>9)</sup> O. Liebreich, Virchows Arch. f. path. Anat. **47**, 155. 1896.

<sup>10)</sup> Krishaber u. Dieulafoy, Compt. rend. d. l'acad. d. sc. **69**, 752. 1869.

<sup>11)</sup> Lesage, Bull. d. l. soc. cent. d. méd. vétérinaire 1903, S. 147.

<sup>12)</sup> W. Hammerschmidt, Zeitschr. f. exp. Pathol. u. Therap. **8**, 374. 1910.

<sup>13)</sup> R. Lewin, Zeitschr. f. exp. Pathol. u. Therap. **18**, 61. 1916.

<sup>14)</sup> A. Rehse, Monatsschr. f. prakt. Tierheilk. **21**, 413. 1910.

<sup>15)</sup> Vulpian, Gaz. d. hôp. 1874, S. 20.

<sup>16)</sup> Jastrowitz, Berl. klin. Wochenschr. 1869, S. 414.

mung und des Kreislaufs, dem Temperaturabfall (u. U. bis auf 33°), vielleicht auch den Veränderungen des Stoffwechsels zusammen. Bei sehr schneller Resorption großer Gaben kann der Tod durch Herzstillstand zustande kommen [Jolly<sup>1)</sup>]. Gewöhnlich aber tritt der Tod bei schlecht schlagenden Herzen durch Atemstillstand ein. In seltenen Fällen sind Aufregungszustände beobachtet worden: Lachen, Schreien, Verwirrung, Halluzinationen, Bewegungstrieb, selbst Krämpfe. Bei hysterischen Personen sollen diese Zustände unter Chloralhydratwirkung besonders leicht vorkommen [vgl. Kunkel<sup>2)</sup>]. Eckstein und Rominger<sup>3)</sup> haben nach 0,5—1,0 g in schleimhaltigen Vehikeln bei Kindern zwar einen schnell eintretenden Schlaf, aber u. U. besonders bei dyspeptischen Kindern Atemkollaps gesehen. Von leichteren Nebenwirkungen, die auch gelegentlich beim therapeutischen Gebrauch des Chloralhydrats vorkommen können, sind krankhafte Erscheinungen von seiten der Haut nicht allzu selten. Martinet<sup>4)</sup> beobachtete bei nervösen Individuen und bei Paralytikern Erytheme. Jolly, Gregor<sup>5)</sup> u. a. berichten über Urticaria, papulöse und makulopapulöse Exantheme.

Die chronische Chloralhydratvergiftung ist durch Stoffwechselstörungen, durch fettige Degeneration der Leber, des Herzens, weniger der Nieren [Hopkins<sup>6)</sup> bei Hunden] charakterisiert. Die Erscheinungen sind zweifellos den durch Chloroform erzeugten subchronischen Vergiftungen und Nachwirkungen ähnlich. So ist auch hier Ikterus als Ausdruck der Leberschädigung beobachtet worden. Hecht<sup>7)</sup> gibt an, daß eine an Krämpfen leidende Patientin nach mehrmaliger Anwendung von 2—3 g Chloralhydrat per clyisma Ikterus bekam. Auch Wernich<sup>8)</sup>, ebenso wie Geill<sup>9)</sup>, beobachteten nach Chloralhydratdarreichung Ikterus beim Menschen. Letzterer beschreibt eine tödliche Vergiftung, bei der neben Ikterus auch Albuminurie festzustellen war nach 25 tägiger Darreichung von je 2 g Chloralhydrat [vgl. auch Boehm<sup>10)</sup>]. Von seiten des Kreislaufs werden Beschleunigung, aber auch Verlangsamung des Pulses, Herzschwäche und Dyspnoe als Ausdruck einer chronischen Chloralhydratvergiftung beschrieben (vgl. Kunkel l. c.). Auch die Haut weist wieder gelegentlich Exantheme aller Art auf [Wyrzykowski<sup>11)</sup> u. a.]. Infolge der lokal reizenden Wirkung des Chloralhydrats kommen Magen- und Darmstörungen zustande, die bei schlecht genährten Individuen u. U. den tödlichen Ausgang beschleunigen. Ferner sind psychische Störungen, epileptiforme Anfälle, Tremor vorhanden.

Bei der Sektion wird gelegentlich, besonders bei den mit Ikterus einhergehenden Vergiftungen, die Leber stark verändert gefunden. Sie ist groß, gelblich verfärbt, die Leberzellen sind z. T. nekrotisch. Das Bild kann oftmals dem der Phosphorleber ähneln (Geill, l. c.). Sonst wird nicht viel Charakteristisches gefunden. Jolly (l. c.) gibt an, bei Männern, die nach 5 g Chloralhydrat ge-

<sup>1)</sup> Fr. Jolly, Bayr. ärztl. Intelligenzbl. 1872, Nr. 13 u. 14.

<sup>2)</sup> A. J. Kunkel, Handb. d. Toxikologie. Jena 1901.

<sup>3)</sup> A. Eckstein u. E. Rominger, Arch. f. Kinderheilk. 70, 1 u. 102. 1921.

<sup>4)</sup> Cl. Martinet, Thèse d. Paris 1879.

<sup>5)</sup> A. Gregor, Münch. med. Wochenschr. 1907, S. 834.

<sup>6)</sup> J. G. Hopkins, Amer. Journ. obstetr. 65, 560. 1912, zit. nach Bioch. Zentralbl. 13, 394. 1912.

<sup>7)</sup> Hecht, Therap. Monatsh. 1903, S. 269.

<sup>8)</sup> Wernich, Dtsch. Arch. f. klin. Med. 12, 1. 1873.

<sup>9)</sup> C. Geill, Ugeskrift for Læger 1896, S. 483, zit. nach Virchow-Hirsch, Jahrb. 1896, I, S. 331 u. Vierteljahrsschr. f. ger. Med. 14, 274. 1897.

<sup>10)</sup> R. Boehm, Handb. d. Intoxikationen. Leipzig 1880, S. 153.

<sup>11)</sup> Wyrzykowski, Pamietnik T. L. W. III, 289, zit. nach Virchow-Hirsch, Jahrb. 1874, I, 524.

storben waren, dunkle Färbung und schlechte Gerinnbarkeit des Blutes, Anämie des Gehirns und Blutüberfüllung des Splanchnicusgebietes, sowie akutes Lungenödem beobachtet zu haben. Ogston<sup>1)</sup> fand bei der Sektion eine starke hämorrhagische Entzündung der Magenschleimhaut, Ödem der Lunge, fettige Degeneration von Leber und Nieren. Am Tier, und zwar Hund und Katze, weniger beim Kaninchen und Meerschweinchen, hat Wolff<sup>2)</sup> nach längerer Zeit fortgesetzter Chloralhydratdarreichung starken Gewichtsverlust, fettige Entartung der parenchymatösen Organe, Leber, Niere und Herz beobachtet.

**Synergismus, Antagonismus, Gewöhnung.** Bürgi<sup>3)</sup> und seine Schüler waren zwar nicht die ersten, die den Synergismus von Chloralhydrat mit anderen Arzneimitteln untersuchten, aber sie stellten durch ihre ausgedehnten Tierversuche das ganze Problem auf eine experimentelle Grundlage. Saradschian<sup>4)</sup> fand nun, daß durch intravenöse Injektion von Chloralhydrat und Urethan beim Kaninchen nur additive Wirkungen zustande kommen, während nach Lewin<sup>5)</sup> bei Darreichung von Chloralhydrat in Verbindung mit Scopolamin in kleinen Gaben, die am besten  $\frac{1}{4}$  Stunde vorher gegeben wurden, eine Verstärkung der Wirkung über das arithmetische Mittel hinaus, also eine Potenzierung beobachtet werden konnte. Während früher die gleichzeitige Verabreichung von Chloralhydrat und Morphin für sehr gefährlich gehalten wurde [Aufrecht<sup>6)</sup>], kommt Kühn<sup>7)</sup> zu der Ansicht, daß man Morphin mit Chloralhydrat zusammen selbst bei Herzkranken und schweren Alkoholikern wegen der überaus beruhigenden Wirkung geben könne. Allerdings hatte E. Müller<sup>8)</sup> am Kaninchen nachweisen können, daß die Schädigung des gasförmigen Stoffwechsels durch Chloralhydrat und Morphin eine recht erhebliche sei; denn nach Verabreichung von 1—4 ccm einer Lösung, die 0,2 g Chloralhydrat und 0,001 g Morphin enthielt, trat eine starke Vermehrung der Kohlensäureausscheidung ein. Andererseits zeigte sich im Tierversuch, daß Morphin und Chloralhydrat intravenös verabreicht, sowohl die Dauer wie die Stärke der narkotischen Wirkung potenzieren [Knell<sup>9)</sup>]. Barten<sup>10)</sup> hat bei Kaninchen nach vorheriger Verabreichung von Chloralhydrat eine Vertiefung der Chloroform- und Äthernarkose beobachtet, aber auch gleichzeitig eine Verminderung derjenigen Konzentrationen von Chloroform und Äther, die den Tod der Tiere herbeiführen. Die Narkotisierungsbreite wird bei der Kombination von Chloralhydrat mit der Chloroformnarkose vermindert, bei der Kombination mit Äther nicht wesentlich verändert. Kochmann<sup>11)</sup> zeigte in Versuchen an Fischen, *Carassius vulgaris* und an Kaulquappen von *R. fusca*, daß sich Chloralhydrat und Urethan in ihrer Wirkung lediglich addieren, während im Verein mit Morphin, besonders aber mit Scopolamin eine Potenzierung zu beobachten ist. Da diese Versuche sich über längere Zeit, 24 Stunden, ausdehnten, also eine zeitlose Methode zur Anwendung kam, so konnte diese Potenzierung nicht auf eine schnelle Resorption zurückgeführt werden, sondern mußte andere, vorläufig nicht aufgedeckte Ursachen haben. Hatscher und Eggle-

<sup>1)</sup> F. Ogston, *Edinb. med. Journ.* 1878, S. 289, zit. nach Virchow-Hirsch, *Jahrb.* 1878, I, S. 402.

<sup>2)</sup> O. Wolff, *Inaug.-Diss.* Bonn 1891.

<sup>3)</sup> E. Bürgi, *Zeitschr. f. exp. Pathol. u. Therap.* 8, 523. 1911.

<sup>4)</sup> A. Saradschian, *Zeitschr. f. exp. Pathol. u. Therap.* 8, 536. 1910.

<sup>5)</sup> R. Lewin, *Zeitschr. f. exp. Pathol. u. Therap.* 18, 61. 1916.

<sup>6)</sup> Aufrecht, *Therap. Monatsh.* 2, 53. 1888.

<sup>7)</sup> H. Kühn, *Therap. Monatsh.* 19, 356. 1905.

<sup>8)</sup> E. Müller, *Inaug.-Diss.* Erlangen 1891.

<sup>9)</sup> W. Knell, *Inaug.-Diss.* Gießen 1907.

<sup>10)</sup> O. Barten, *Arch. intern. d. Pharmacod. et d. Thé.* 23, 505. 1914.

<sup>11)</sup> M. Kochmann, *Zeitschr. f. exp. Pathol. u. Therap.* 12, 328. 1913.



ston<sup>1)</sup> beobachteten an Hunden und Katzen, daß die Giftigkeit des Novocains bei intravenöser Verabreichung durch Vorbehandlung der Tiere mit Chloralhydrat wesentlich zunahm.

**Antagonismus.** Schon verhältnismäßig zeitig wurden Versuche angestellt, um die Giftwirkung des Chloralhydrats aufzuheben oder abzuschwächen, und umgekehrt das Chloralhydrat als Antidot gegen andere Gifte zu gebrauchen. Liebreich<sup>2)</sup> machte die Mitteilung, daß es gelingt, tödlich mit Strychnin vergiftete Kaninchen durch Chloralhydrat zu retten, aber auch chloralisierte Tiere durch Strychnin am Leben zu erhalten. Diese Angaben wurden vielfach nachgeprüft, besonders von Husemann<sup>3)</sup> (daselbst auch die Literatur), aber nur z. T. bestätigt. Tiere, die mit gerade tödlichen Strychningaben vergiftet worden sind, und die manchmal schon im ersten Krampfanfall zugrunde gehen, können allerdings durch Chloralhydrat gerettet werden. Es handelt sich, worauf schon Husemann hinwies, um die Unterdrückung des Krampfanfalles, der an und für sich tödlich wirkt. Die Wirkung der mehrfach tödlichen Gabe des Strychnins läßt sich durch Chloralhydrat nicht aufheben, und auch umgekehrt, die tödliche Gabe des Chloralhydrats durch Strychnin nicht unwirksam machen. Daß Strychninkrämpfe durch Chloralhydrat beseitigt werden können, ist selbstverständlich. In ähnlicher Weise wie gegen Strychnin ist das Chloralhydrat auch gegen Brucin, Thebain und Chlorammon wirksam, indem durch nicht letale Gaben die Krämpfe gemildert, bisweilen völlig unterdrückt werden. Beim Codein und Picrotoxin läßt sich die gerade tödliche Gabe durch Chloralisierung unwirksam machen.

Die gesunkene Atmung unter Chloralhydratwirkung läßt sich durch Atropin nach den Versuchen Husemanns in außerordentlich wirksamer Weise wieder zur regelrechten Höhe bringen. Nach Hanschmidt<sup>4)</sup> läßt sich die Wirkung des Chloralhydrats am Kaninchen durch Injektion von Lecithinaufschwemmungen wenigstens teilweise hemmen.

Zwar können, wie eben gesagt wurde, tödlich mit Chloralhydrat vergiftete Tiere durch Strychnin nicht gerettet werden, aber der Chloralhydratschlaf kann doch durch zentral wirkende Erregungsmittel aufgehoben werden. Dies ist für Cocain schon von Mosso<sup>5)</sup> nachgewiesen worden. Airila<sup>6)</sup> fand dies bestätigt und zeigte, daß auch Ephedrin, Coffein,  $\beta$ -Tetrahydronaphthylamin und Atropin den Schlaf unterbrechen [vgl. Bezold und Blobaum<sup>7)</sup>] können, während Phenol, Adrenalin und Hypophysenextrakt sich als unwirksam erwiesen. Bei gehirnlosen Tieren (Kaninchen) ließ sich nach Morita<sup>8)</sup> der nicht allzu tiefe Chloralhydratschlaf (0,5 g pro Kilogramm) durch  $\beta$ -Tetrahydronaphthylamin und Ephedrin durchbrechen, woraus sich der Angriffspunkt dieser sympathisch angreifenden Substanzen in infracorticalen Zentren ergibt. Die Stoffwechselwirkungen des Chloralhydrats sollen nach Harnack<sup>9)</sup> und Kleine<sup>10)</sup> durch Alkali verhindert werden, da sowohl der gesteigerte Eiweißzerfall als auch die Zunahme des organischen Schwefels im Harn ausbleibt. Der anaphylaktische

<sup>1)</sup> A. Hatscher u. C. Eggleston, Journ. of Pharmacol. a. exp. Therap. **8**, 385. 1916.

<sup>2)</sup> O. Liebreich, Berl. klin. Wochenschr. 1869, S. 325.

<sup>3)</sup> Th. Husemann, N. Jahrb. f. Pharm. **35**, 1. 1871.

<sup>4)</sup> E. Hanschmidt, Bioch. Zeitschr. **51**, 171. 1913.

<sup>5)</sup> U. Mosso, Arch. f. exp. Pathol. u. Pharmacol. **23**, 155. 1887.

<sup>6)</sup> J. Airila, Arch. intern. d. Pharmacodyn. et d. Thé. **23**, 453. 1913/14.

<sup>7)</sup> Bezold u. Blobaum, Würzburger physiol. Untersuchungen 1867, 1.

<sup>8)</sup> S. Morita, Arch. f. exp. Pathol. u. Pharmacol. **78**, 188. 1915.

<sup>9)</sup> E. Harnack, Münch. med. Wochenschr. 1895, S. 173.

<sup>10)</sup> K. Kleine, Inaug.-Diss. Halle 1895.

Schock beim Meerschweinchen ließ sich durch die Chloralhydratnarkose immer vermeiden [Banzhaf und Famulener<sup>1)</sup>].

Wie am ganzen Tier, so ließ sich auch am isolierten Herzen die Chloralhydratwirkung antagonistisch aufheben. Selbst wenn das Herz schon mehrere Minuten lang unter Chloralhydrat seine Tätigkeit eingestellt hat, beginnt es nach campherhaltiger Nährflüssigkeit 1 : 20 000—10 000 wieder zu schlagen [Böhme<sup>2)</sup>].

Auch Adrenalin zeigt sich am Herzen als Antagonist des Chloralhydrats wirksam [Gunn<sup>3)</sup>].

**Gewöhnung.** Während Liebreich<sup>4)</sup> angenommen hatte, daß Chloral, im Gegensatz zum Morphin, nicht zu den gewöhnbaren Giften gehört, zeigte sich bald, daß auch vom Chloralhydrat bei längerer Anwendung immer größere Gaben nötig sind, um den ursprünglichen Erfolg herbeizuführen. Wallace<sup>5)</sup> gibt an, daß er bei Hunden keine Erhöhung der Toleranz, sondern nur ein rascheres Verschwinden der Narkose durch längere Vorbehandlung erzielt habe. Biberfeld<sup>6)</sup> aber ist es gelungen, bei einem Hunde eine deutliche Angewöhnung hervorzurufen, da die gleichen Dosen von Chloralhydrat schon im Laufe von nur 6 Tagen kaum noch wirksam waren.

**Chloralamid — Chloralum formamidatum** entsteht durch die Vereinigung wasserfreien Chlorals mit Formamid und wurde 1889 nach Angaben v. Merings<sup>7)</sup> dargestellt. Nach dem deutschen Arzneibuch besitzt es folgende Eigenschaften: Weiße glänzende, geruchlose, schwach bitter schmeckende Kristalle von der Formel  $\text{CCl}_3 \cdot \text{COH} \cdot \text{HCO} \cdot \text{NH}_2$ . Chloralformamid löst sich in 30 Teilen Wasser und in 2,5 Teilen Weingeist. Schmelzpunkt 114—115°. Beim Erwärmen mit Natronlauge gibt Chloralformamid eine trübe, unter Abscheidung von Chloroform sich klärende Lösung. Die Dämpfe der Flüssigkeit bläuen Lackmuspapier. Die Lösung von 1 g Chloralformamid in 10 ccm Weingeist darf Lackmuspapier nicht röten und durch Silbernitratlösung nicht sofort verändert werden (Salzsäure, Zersetzungsprodukte). Chloralformamid darf beim vorsichtigen Erhitzen in offener Schale keine leicht entzündbaren Dämpfe entwickeln (Chloralalkoholat) und muß sich beim starken Erhitzen verflüchtigen, ohne mehr als 0,1% Rückstand zu hinterlassen. Größte Einzelgabe 4,0 g, größte Tagesgabe 8,0 g.

Chloralamid wird heute kaum noch als Schlafmittel gebraucht. Die experimentellen Arbeiten sind infolge dessen nicht zahlreich. Gordon<sup>8)</sup> fand die Wirkung auf Fermente (Trypsin des Pankreas) gering, während Halász<sup>9)</sup> eine starke Hemmung des Pepsins angibt.

0,025—0,03 g bedingen nach Kny<sup>10)</sup> bei Fröschen einen trägen, schläfrigen Zustand, in dem die Reflexe wesentlich vermindert sind. Kaninchen, die 1,5 bis 2 g Chloralamid in den Magen erhielten, verfielen nach 20—25 Minuten in tiefen Schlaf, aus dem sie nach 10—12 Stunden erwachten. Der Blutdruck zeigte in den Versuchen von Kny keine wesentlichen Änderungen, da er nach 2,5 g

<sup>1)</sup> E. J. Banzhaf, u. L. W. Famulener, Journ. of infect. Diseases 7, 577. 1910.

<sup>2)</sup> A. Böhme, Arch. f. exp. Pathol. u. Pharmakol. 52, 346. 1905.

<sup>3)</sup> J. A. Gunn, Quart. Journ. exp. Physiol. 7, 75. 1913.

<sup>4)</sup> O. Liebreich, Berl. klin. Wochenschr. 1869, S. 325.

<sup>5)</sup> Wallace, Journ. of pharm. a. exp. ther. 4, 462, zit. Therap. Monatsh. 1912, 668.

<sup>6)</sup> J. Biberfeld, Biochem. Zeitschr. 92, 198. 1918.

<sup>7)</sup> V. Mering, Therap. Monatsh. 1889, S. 565.

<sup>8)</sup> J. Gordon, Brit. med. Journ. 1893, S. 843.

<sup>9)</sup> O. Halász, Wien med. Wochenschr. 1889, Nr. 37 u. 38.

<sup>10)</sup> E. Kny, Therap. Monatsh. 1889, S. 345, vgl. auch J. Gordon, Brit. med. Journ. 1891, S. 1060.

per os nur von 122—124 auf 106 mm Hg absank. Auch bei intravenöser Injektion von 0,5 g Chloralamid in dosi refracta ergab sich keine wesentliche Verminderung des Blutdrucks. Ebenso fanden v. Mering und Zuntz<sup>1)</sup> selbst nach vollkommen anästhesierenden Gaben (0,82—0,95 g pro kg Kaninchen per os oder 0,25 g pro kg intravenös) nur eine geringe Blutdrucksenkung, die weit hinter der nach Einverleibung von Chloralhydrat zurückbleibt. Auch die Atmung und die Kohlensäureausscheidung sollen nach Angabe der genannten Forscher nicht über das beim physiologischen Schlaf beobachtete Maß hinaus vermindert sein. Dem gegenüber betont Langgaard<sup>2)</sup>, daß auch nicht tödliche Gaben des Chloralamids einen Abfall des Blutdrucks zur Folge haben und das Atemvolumen sowie die Kohlensäureausscheidung viel stärker einschränken als es im regelrechten Schlaf der Fall ist. Die Versuche von Löwy<sup>3)</sup> am Menschen zeigen jedoch, daß nach hypnotischen Gaben des Chloralamids das Atemzentrum ebenso erregbar ist als im wachen Zustand, da das Atemvolumen durch einen gleichen starken Kohlensäurereiz um denselben Betrag erhöht wurde.

Mit Kny nimmt Langgaard an, daß beim Chloralamid eine verzögerte Chloralhydratwirkung vorliege, die dadurch zustande kommt, daß im Organismus Chloralhydrat abgespalten wird und nach Kny als Urochloralsäure durch den Urin ausgeschieden wird. Während aber Kny ebenso wie v. Mering und Zuntz eine fast vollkommene Unschädlichkeit, besonders für den Kreislauf und die Atmung experimentell bewiesen zu haben glauben, ist Langgaard der Ansicht, daß die langsame Abspaltung von Chloralhydrat wohl die Wirksamkeit und Toxizität vermindere, aber letztere nicht aufhebe. Grundsätzlich sind auch die gleichen Erscheinungen wie beim Chloralhydrat vorhanden. In dieser Hinsicht stimmt Langgaard mit Mairé und Bosc<sup>4)</sup> vollkommen überein, die ebenso wie nach Chloralhydrat auch nach Chloralamid Störungen des Kreislaufs, der Atmung, des Wärmehaushalts (Abfall der Eigenwärme), des Nervensystems und der Verdauungsorgane beobachteten. Immerhin müssen die Gaben des Chloralamids sehr groß gewählt werden, um diese toxischen Erscheinungen beim Warmblüter zum Vorschein kommen zu lassen (Gordon<sup>5)</sup>. Willach<sup>6)</sup> stellte bei Hunden nach wiederholter Darreichung des Chloralamids neben Reizung des Magendarmkanals starke Verfettung der inneren Organe fest. Die Schädigungen des Magens sind aber nach einmaliger Eingabe des Chloralamids doch gering, wie Alt<sup>7)</sup> bei seinen Kranken sehen konnte.

Nach den Erfahrungen von Umpfenbach<sup>8)</sup> hat das Chloralamid beim Menschen oftmals starke Benommenheit zur Folge, nach 2 Stunden trat sogar Kollaps ein und auch Exantheme in Gestalt von Urticaria und Herpes sowie von maculösen juckenden Hautausschlägen traten gelegentlich auf.

Manchot<sup>9)</sup> stellte in 25% der Fälle beim Menschen eine vorübergehende Glykosurie fest (Zuckernachweis durch Gährungs- und Phenylhydrazinprobe). Auch bei Kaninchen trat nach 2—3 g Chloralamid regelmäßig Zucker im Urin auf, während kleinere Gaben von 1—1,25 g gewöhnlich keine Glykosurie zur Folge hatten. Die Harnstoffausscheidung wird beim Menschen nach 0,3—0,6 g

1) J. v. Mering u. N. Zuntz, Therap. Monatsh. 1889, S. 565.

2) A. Langgaard, Therap. Monatsh. 1890, S. 38.

3) A. Löwy, Berl. klin. Wochenschr. 1891, Nr. 18.

4) Mairé u. Bosc, Compt. rend. de la soc. de biol. 1890, S. 342, 364, 381.

5) J. Gordon, Brit. med. Journ. 1891, S. 1060.

6) J. Willach, Ing.-Diss. Bonn 1891.

7) K. Alt, Berl. klin. Wochenschr. 1889, Nr. 36.

8) Umpfenbach, Therap. Monatsh. 1890, S. 66.

9) C. Manchot, Virchows Arch. f. pathol. Anat. 136, 368. 1894.



Chloralamid etwas gesteigert, die der Phosphate etwas verringert. Die Diurese und die Körpertemperatur zeigen keine Veränderung (Gordon l. c.).

Die hypnotische Wirkung des Chloralamids ist geringer als die des Chloralhydrats. Es entsprechen etwa 3 g Chloralamid 2 g Chloralhydrat. Bei der Anwendung am Menschen hatten demzufolge Hagemann und Strauß<sup>1)</sup> in einzelnen Fällen Versager, und nach Robinson<sup>2)</sup> war sogar in 44% der Fälle die hypnotische Wirkung ungenügend. Daraus geht hervor, daß das Chloralamid mit Recht verlassen worden ist.

**Chloralose.** Heffter<sup>3)</sup> fand, daß sich Chloral und wasserfreie Glykose im Wasserbade unter Bildung zweier schön kristallisierender Körper vereinigen:  $C_6H_{12}O_6 + CCl_3CHOH = H_2O + C_8H_{11}Cl_3O_6$ . Der in kaltem Wasser leichter lösliche Körper schmeckt bitter, hat den Schmelzpunkt 180°, reduziert Fehling'sche Lösung und ist gegen starke Alkalien und Säuren ebenso wie die andere Verbindung außerordentlich widerstandsfähig. Bei der Prüfung am Tier erwies sich die schwerer lösliche Verbindung als unwirksam, die leichter lösliche, Chloralose genannt, als giftig.

Auch andere Zucker lassen sich mit Chloral unter gleichen Bedingungen zu einem neuen Körper vereinigen, z. B. dem Galactochloral, dem Lävulochloral, Arabinochloral usw.

Genauer untersucht wurde das Glukochloral. 0,025 g Chloralose hebt nach Heffter bei Fröschen die spontanen Bewegungen für länger als 24 Stunden auf, während die gleiche Dosis Chloralhydrat unwirksam ist. Größere Gaben haben eine lähmende Wirkung auf das Gehirn. Die Sensibilität ist vermindert oder aufgehoben, während die Reflexe anfangs gesteigert und dann noch erhalten sind. Nach Richet<sup>4)</sup> verhalten sich Hunde, die 0,25 g Chloralose pro kg per os erhalten haben, wie Tiere, denen die Hirnrinde abgetragen worden ist. Sie laufen umher, erkennen aber bekannte Gegenstände nicht und kommen auf Anruf nicht mehr heran. Bei plötzlicher Annäherung der Faust werden die Augenlider nicht mehr geschlossen, die Schmerzempfindung ist aufgehoben, und die elektrische Erregbarkeit der motorischen Teile der Großhirnrinde ist stark vermindert, während die tiefergelegene weiße Substanz sehr erregbar bleibt. Die Reflexerregbarkeit ist erhöht, was wahrscheinlich von einer Reizung der Medulla spinalis abhängt. Der Blutdruck bleibt nach nicht tödlichen Dosen, wie auch schon Heffter gefunden hatte, hoch, Herz und vasomotorisches Zentrum, sowie die vasomotorischen Reflexe sind erhalten, der Tod tritt durch Lähmung des Atemzentrums ein. Die tödliche Dosis beträgt für den Hund 0,6 g per os pro Kilogramm Tier, für die Katze 0,06 g. Nach Camus und Langlois<sup>5)</sup> beträgt die sicher tödliche Dosis für Hunde 0,2 g pro Kilogramm Tier subcutan. Bei Eingabe per os sind die Gaben mindestens zu verdoppeln. 0,01 g intravenös injiziert bewirkt bei Hunden eine vollkommene Anästhesie. Nach Kschischkowski<sup>6)</sup> lassen sich Kaninchen, Schafe und Katzen durch 0,07 g pro Kilogramm Tier intravenös in eine 5—6stündige tiefe Narkose versetzen, die ohne schädliche Nebenwirkungen

<sup>1)</sup> J. Hagemann, u. Strauß, Berl. klin. Wochenschr. 1889, Nr. 33.

<sup>2)</sup> A. Robinson, Dtsch. med. Wochenschr. 1889, Nr. 49.

<sup>3)</sup> A. Heffter, Ber. d. Dtsch. Chem. Ges. 22, 1050. 1889; u. Berl. klin. Wochenschr. 1893, S. 475.

<sup>4)</sup> Hanriot u. Ch. Richet, Arch. intern. d. Pharmacodyn. 3, 191. 1897.

<sup>5)</sup> L. Camus u. J. P. Langlois, Compt. rend. de la soc. de biol. 54, 268. 1902.

<sup>6)</sup> K. Kschischkowski, Zentralbl. f. Physiol. 25, 8. 1911.

verläuft. Fleig<sup>1)</sup> konnte zeigen, daß das nach Langendorff isolierte Herz von Hunden kräftiger und regelmäßiger schlägt, ohne in Flimmern zu geraten, wenn Chloralose zur Durchströmungsflüssigkeit zugesetzt worden war. Hunde, die unter Chloralosewirkung stehen, zeigen bei Erstickung lange Zeit eine unerwartet kräftige Herztätigkeit, und auch die Reflexerregbarkeit bleibt länger bestehen als bei nicht vorbehandelten Tieren. Im weiteren Verfolg der Untersuchung kommt Fleig und Hédon<sup>2)</sup> zu der Ansicht, daß die Erregbarkeit der motorischen Neuronen des Rückenmarks erhöht werde, woraus sich eine Reihe von Hemmungen und Förderungen gewisser Funktionen ergeben.

Die Atmung wird durch Chloralose in allerdings ziemlich hohen Gaben geschädigt. Pachon und Richet<sup>3)</sup> beobachteten nach 0,15 g Chloralose pro Kilogramm Hund intravenös periodische Atmung, vorausgesetzt, daß Abkühlung und äußere Reize vernieden werden. Nicolaides und Dontas<sup>4)</sup> versuchten durch das Auftreten der Wärmepolypnoe die Erregbarkeit des Atemzentrums zu messen. Sie fanden, daß die Polypnoe bei chloralosierte Tieren erst durch höhere Temperaturen hervorgerufen werden kann, und schließen auf eine Verminderung der Erregbarkeit des Atemzentrums. Nach intravenöser Injektion von Chloralose wird, wie Livon<sup>5)</sup> zeigte, der Sauerstoffgehalt des Blutes vermindert, der der Kohlensäure vermehrt. Das Verhältnis von CO<sub>2</sub> : O<sub>2</sub> im Blut stieg beispielsweise von 2,55 auf 3,15 beim Hunde.

Die Schweißdrüsensekretion wird von Chloralose im lähmenden Sinne beeinflußt (Sagaze<sup>6)</sup>). Thomas und Wolff<sup>7)</sup> leugnen zwar nicht die antihydrotische Wirkung, finden sie aber doch nicht sehr ausgesprochen.

Niedere Tiere, Anneliden, Molusken, Hirudineen, werden durch 0,3—0,6% Chloraloselösungen bewegungslos, ohne daß die peripheren Nervenapparate und die Muskulatur beeinträchtigt würden. Auch die Erregbarkeit der nervösen Zentren wird bis auf die Bewegungszentren nicht wesentlich geschädigt (Kschischkowski). Beim Menschen treten als Zeichen der Chloralosewirkung Motilitätsstörungen ein, die u. U. unter dem Bilde eines epileptischen Anfalls verlaufen, aber auch kataleptische Zustände und Schlafwandeln werden beobachtet. Bei geringeren Graden der Wirkung zeigten sich sowohl beim Menschen wie auch beim Tier nicht selten Zittern und fibrilläre Muskelzuckungen (Marandon de Montyel<sup>8)</sup>, Ferranini und Casaretti<sup>9)</sup>, Papano und Galante<sup>10)</sup>, Moukhtar<sup>11)</sup>).

Die Ausscheidung der Chloralose erfolgt beim Hund teils als solche durch den Harn, teils in Form einer neuen Glucuronsäureverbindung als Chloraloseglucuronsäure (Tiffeneau<sup>12)</sup>). Eine Abspaltung von Chloral ist im Organismus des Hundes nicht anzunehmen, da nach Mayer<sup>13)</sup>, wenn überhaupt, höchstens in Spuren Urochloralsäure ausgeschieden wird.

<sup>1)</sup> C. Fleig, Compt. rend. de la soc. de biol. **64**, 1139. 1908.

<sup>2)</sup> C. Fleig u. E. Hédon, Arch. intern. d. Pharmacodyn. et d. Thé. **13**, 109. 1904.

<sup>3)</sup> V. Pachon u. Ch. Richet, Compt. rend. de la soc. de biol. 1893, S. 287.

<sup>4)</sup> E. Nicolaides u. S. Dontas, Zentralbl. f. Physiol. **23**, 192. 1911.

<sup>5)</sup> Ch. Livon, Compt. rend. de la soc. de biol. **54**, 1319. 1902.

<sup>6)</sup> J. Sagaze, Sem. med. 1894, S. 110.

<sup>7)</sup> Thomas u. Wolff, Rev. de la Suisse Rom. 1895, S. 375.

<sup>8)</sup> E. Marandon de Montyel, Bull. gén. d. Thérap. 1894, S. 49.

<sup>9)</sup> Ferranini u. Casaretti, Rif. med. 1893, Nr. 184, zit. n. Virchow-Hirsch, Jb. 1894 I. S. 385.

<sup>10)</sup> G. Papano u. E. Galante, Arch. de fisiol. **10**, 338. 1912.

<sup>11)</sup> A. Moukhtar, Journ. de physiol. et de path. gén. **10**, 851. 1908.

<sup>12)</sup> Tiffeneau, Compt. rend. de l'acad. des sc. **160**, 38. 1915.

<sup>13)</sup> P. Mayer, Zeitschr. f. klin. Med. **47**, H. 1 u. 2. 1903.

Aus den Versuchen am Tier und Menschen ergibt sich also, daß die Chloralose kein Schlafmittel im gewöhnlichen Sinn ist, sondern hauptsächlich die motorischen Teile des Großhirns und die Sensibilität lähmt, ohne die Reflexerregbarkeit und den Kreislauf wesentlich zu beeinträchtigen. Es zeigt sich mithin ein eigentümliches Wirkungsbild, das für manche Tierversuche von Vorteil sein könnte.

Von den beiden Verbindungen des Chlorals mit Arabinose ist die leichter wasserlösliche Verbindung von Richet<sup>1)</sup> geprüft worden. In Gaben von 0,22 g pro Kilogramm Kaninchen und 0,23 g pro Kilogramm Hund und Meerschweinchen intraperitoneal und intravenös verabreicht, besitzt die Arabinochloralose hypnotische Eigenschaften. 0,52 g sind noch nicht tödlich. Die Xyloseverbindungen des Chlorals wirken nicht schlafmachend, sondern nur stark erregend.

**Isopral-Trichlorisopropylalkohol.**  $\text{CCl}_3 \cdot \text{CH} \cdot \text{OH} \cdot \text{CH}_3$  Mol.-Gew. 162, ein in Prismen gut krystallisierender, campherähnlich riechender Körper, Schmelzpunkt  $49^\circ$ , in Wasser, Alkohol und Äther leicht löslich. Teilungskoeffizient in Öl und Wasser beträgt 9,54.

Impens<sup>2)</sup> hat das Isopral als Schlafmittel empfohlen und die ersten Tierversuche angestellt. Weitere tiereperimentelle Untersuchungen stammen von Frey<sup>3)</sup>, Hatcher<sup>4)</sup>, Sollmann<sup>5)</sup>, Mayor<sup>6)</sup>, Schmitt<sup>7)</sup>. Wie alle Narkotica der Fettreihe vermag das Isopral die Hefegärung zu schädigen. 0,1 proz. Lösungen heben sie vollkommen auf.

Die lokale Wirkung einer 0,6 proz. Lösung des Isoprals, die in den Augenbindehautsack eines Kaninchens gebracht wurde, besteht darin, daß eine lokale Anästhesie, daneben aber auch eine Reizung der Bindehaut eintritt. Diese lokale Reizung äußert sich auch an der Magenschleimhaut des Menschen durch Aufstoßen, Druckgefühl im Magen, Erbrechen (Wassermeyer<sup>8)</sup>, Pisarski<sup>9)</sup>.

Die Resorption geht von der Schleimhaut des Magendarmkanals und dem subcutanen Bindegewebe sehr schnell vonstatten, aber auch von der Haut aus ist Resorption möglich. So gelang es Förster<sup>10)</sup>, durch percutane Anwendung einer Mischung von Ol. ricini 10,0, Alkohol 10,0 und Isopral 30,0 g beim Menschen, wenn auch nicht in allen Fällen, eine narkotische Wirkung zu erzielen.

Die Ausscheidung erfolgt zum größten Teil durch den Urin, und zwar nach Paarung als Trichlorisopropylglucuronsäure. Etwa zwei Drittel des eingeführten Isoprals (von 1,23 g 0,507 g beim Kaninchen) erscheinen in dieser Form im Urin. Durch die Lungen werden höchstens Spuren ausgeschieden.

**Wirkungen.** 0,4% Isoprallösungen (in 0,5—0,9% Kochsalzlösung) sind für die roten Blutkörperchen nicht toxisch.

Der narkotische Einfluß des Isoprals auf das Nervensystem ist nicht auf das Großhirn beschränkt, sondern erstreckt sich auch auf Bulbus und

<sup>1)</sup> Ch. Richet, Sem. med. 1894, S. 568 u. M. Hanriot u. Ch. Richet, Compt. rend. de la soc. de biol. 46, 791. 1895.

<sup>2)</sup> E. Impens, Therap. Monatsh. 1903, S. 469, 533.

<sup>3)</sup> E. Frey, Arch. intern. d. Pharmacod. et d. Thér. 13, 460. 1904.

<sup>4)</sup> R. A. Hatcher, Journ. of the americ. med. Assoc. 1907, Nr. 6, zit. n. E. Impens, Arch. intern. d. Pharmacod. et de Thér. 19, 301. 1909.

<sup>5)</sup> T. Sollmann, Journ. of med. assoc. 51, 487. 1908.

<sup>6)</sup> A. Mayor, Therap. Monatsh. 1907, S. 250.

<sup>7)</sup> Schmitt, Rev. med. de l'Est 1904, Nr. 20.

<sup>8)</sup> Wassermeyer, Berl. klin. Wochenschr. 1905, Nr. 37.

<sup>9)</sup> Th. Pisarski, Therap. Monatsh. 1905, S. 409.

<sup>10)</sup> R. Förster, Münch. med. Wochenschr. 1905, S. 948.



Rückenmark; auch der Sympathicus scheint dem Einfluß zu unterliegen, was Impens<sup>1)</sup> aus der Pupillenverengung während des Schlafes schließt.

Die kleinsten Gaben, die eine narkotische Wirkung hervorbringen und die den Tod herbeiführen, lassen sich aus der Tabelle entnehmen:

Tabelle 2.

Tierart	Dosis efficax	Dosis letalis
Kaulquappen. . .	0,02268% = 0,0014 n-Lsg.	
Weißfisch . . . .	0,01 %	0,25%
Frosch . . . . .	0,143 g pro kg	0,673 g pro kg
Kaninchen . . . .	0,2 g	0,9 g
Hund . . . . .	0,093 g	0,6 g
Katzen . . . . .	0,09 g	0,25—0,3 g

Bemerkenswert ist der schnelle Eintritt der hypnotischen Wirkung, schon 10 Minuten nach Eingabe von 0,5—1,0 g macht sich beim Menschen die Wirkung geltend. Der Schlaf hält im allgemeinen 5—8 Stunden an. Auch volle Narkosen wurden mit Isopral erzielt, doch treten dann postnarkotische Erregungszustände auf (Kleinschmidt<sup>2)</sup>).

Die Atmung wird nach Versuchen am Kaninchen auch schon durch schlafmachende Gaben eingeschränkt; toxische Gaben schädigen sie recht erheblich, da das Atemzentrum allmählich gelähmt wird. Die Atmung bleibt dann vor dem Herzen stehen. Der Sauerstoffverbrauch wird durch Isopral eingeschränkt. Der Kreislauf erleidet unter hypnotischen Gaben keine wesentliche Veränderung: der Blutdruck beim Kaninchen sinkt um wenige Millimeter Hg (0,25 g pro Kilogramm Tier). Größere Gaben, 0,7 g pro Kilogramm, vermindern ihn aber recht erheblich, von 120 auf 55 mm Hg. Die Blutdrucksenkung ist auf die Lähmung des vasomotorischen Zentrums zurückzuführen. Daneben kommt bei toxischen Gaben eine Herzschiädigung mit in Betracht. Am Froschherzen läßt sich zeigen, daß die schlafmachenden Gaben das Herz unbehelligt lassen. Die Gefäße des dekapitierten Frosches werden bei Durchspülung mit einer Isopral-Kochsalzlösung (0,1% Isopral) deutlich erweitert, und zwar sowohl bei erhaltenem Rückenmark, wie nach Zerstörung desselben. Für die Blutdrucksenkung beim ganzen Tier dürfte diese periphere Gefäßwirkung keine Rolle spielen. Die Eigenwärme fällt unter der Einwirkung des Hypnoticums, z. B. von 38,5° auf 35° C nach 0,25 g pro Kilogramm Kaninchen. Die Harnmenge ist etwas vermehrt.

Beim therapeutischen Gebrauch des Isoprals ist unter Umständen der Geschmack und die lokale Reizung des Magens zu beachten. Bei Herzkranken ist wegen der Kreislaufwirkung nach Petschnikow<sup>3)</sup> u. a. Vorsicht geboten. Bei dem Versuch, volle Narkose herbeizuführen, wurden Herz- und Nierenschädigungen beobachtet (Beresnegowsky<sup>4)</sup>). Gewöhnung, wenn auch geringen Grades, ist festzustellen (Bachem l. c.); Cumulation wurde aber nicht beobachtet.

Zusammenfassend läßt sich sagen: Isopral hat die günstigen, aber auch schädlichen Wirkungen des Chloralhydrats auf Atmung und Kreislauf, jedoch

<sup>1)</sup> E. Impens, Therap. Monatsh. 1903, S. 469 u. 533.

<sup>2)</sup> P. Kleinschmidt, Berl. klin. Wochenschr. 1914, S. 213.

<sup>3)</sup> Petschnikow, Russkji Wratsch. 1904, Nr. 27, zit. n. C. Bachem, Unsere Schlafmittel, Berlin 1909.

<sup>4)</sup> N. Beresnegowski, Arch. f. klin. Chirurg. 100, 215. 1912.

letztere in gemilderter Form. Die Wirkungsbreite, d. h. der Unterschied zwischen Dosis *efficax* und *letalis* ist beim Isopral größer als beim Chloralhydrat. Bemerkenswert und u. U. von Vorteil ist der schnelle Eintritt der Wirkung.

**Dormiol**, ein Kondensationsprodukt des Chloralhydrats und Dimethyl-äthylcarbinols (Amylenhydrat) von der Formel  $\text{CCl}_3\text{CH} \cdot \text{OH} \cdot \text{OC} \begin{smallmatrix} (\text{CH}_3)_2 \\ \diagdown \\ \text{C}_2\text{H}_5 \end{smallmatrix}$ , Mol.-Gew. 214, ist eine farblose ölige Flüssigkeit vom spez. Gew. 1,24, von eigenartigem, campherähnlichem Geruch und kühlend brennendem Geschmack; in Wasser ist es unlöslich, mit Alkohol, Äther und fetten Ölen in jedem Verhältnis mischbar. Bei 60° läßt sich jedoch eine 50 proz. wässrige Lösung herstellen. In dieser Form und als 10 proz. Lösung kommt es in den Handel. Teilungskoeffizient in Öl : Wasser 0,515.

Die ersten Tierversuche stammen von Fuchs und Koch<sup>1)</sup>, sind aber wenig umfangreich. Sie wurden durch Meltzer<sup>2)</sup>, Baroch<sup>3)</sup>, Frey<sup>4)</sup>, Mayor<sup>5)</sup> ergänzt.

Das Dormiol löst eine heftige lokale Reaktion aus. Die 50 proz. Lösung, in den Conjunctivalsack des Auges eingebracht, macht heftige Reizung und kurzdauernde Anästhesie. Bei der subcutanen Injektion zeigt sich bei Hunden und Kaninchen lokale Entzündung und u. U. Eiterung und Nekrose des Gewebes. Auch beim Menschen sind nach Einnahme des Dormiols per os Magendrücken, Übelkeit, Erbrechen als Ausdruck einer Magenreizung gesehen worden. Nach Gaben von 6 g wurde von Wederhake<sup>6)</sup> und Baroch auch Durchfall beobachtet. Doch lassen sich diese Erscheinungen durch zweckmäßige Dosierung und Verabreichung in Kapseln oder in schleimigen Vehikeln vermeiden.

Die narkotische Wirkung ist bei verschiedenen Tieren untersucht worden. Sie ähnelt durchaus der des Chloralhydrats, tritt aber vielleicht etwas langsamer auf, weil wahrscheinlich erst eine Abspaltung des Chloralhydrats im Organismus vor sich geht. Auch die Wirkung auf den Kreislauf (Blutdrucksenkung) und Atmung (Verlangsamung) ist nicht wesentlich von der des Chloralhydrats verschieden. Ebenso ist die Temperaturniedrigung vorhanden. Nach Sommer<sup>7)</sup> und Peters<sup>8)</sup> läßt sich beim Menschen Angewöhnung beobachten. Die Gabengröße ist aus der Tabelle ersichtlich.

Tabelle 3.

Tierart	Dosis effic.	Dosis narcotic.	Dosis letalis
Kaulquappen. . .	0,54% = 0,231 N-Lsg.		
Kaninchen . . .	0,4 g pro kg subkut.	0,62 g pro kg subkut. 0,13 g „ „ intravenös	etwa 1 g pro kg subkut.
Hund . . . . .	0,36 g „ „ „	0,613g „ „ subkut.	
Mensch . . . . .	0,5—2,0 g per os		

Nach Wederhake (l. c.) besitzt das Dormiol eine antihydrotische Wirkung, die bei krankhaft gesteigerter Schweißbildung der Phthisiker nach Gaben von 1,5—2 g auch therapeutisch ausgenutzt wurde.

<sup>1)</sup> G. Fuchs u. E. Koch, Münch. med. Wochenschr. 1898, Nr. 37.

<sup>2)</sup> Meltzer, Dtsch. med. Wochenschr. 1899, Therap. Teil Nr. 5.

<sup>3)</sup> E. Baroch, Allg. med. Zentral-Ztg. 1902, S. 25 u. 1175.

<sup>4)</sup> E. Frey, Arch. intern. d. Pharmacod. et de Thér. 13, 445. 1904.

<sup>5)</sup> A. Mayor, Therap. Monatsh. 1907, S. 250.

<sup>6)</sup> Wederhake, Therap. Monatsh. 1905, S. 387.

<sup>7)</sup> W. Sommer, Zeitschr. f. Nervenheilk. u. Psychiat. 1904, S. 65.

<sup>8)</sup> Peters, Münch. med. Wochenschr. 1900, S. 463.

**Zusammenfassung.** Die Tierversuche zeigen außer einer etwas größeren Wirkungsbreite keine Vorteile im Vergleich zum Chloralhydrat. Das Dormiol gehört zweifellos zu den entbehrlichen Arzneimitteln, besonders da auch motorische Erregungszustände, wie stundenlanges Zittern, beobachtet worden sind (Lemaire<sup>1</sup>).

**Aleudrin**, der Carbaminsäureester des Dichlorisopropylalkohols von der

Formel 
$$\begin{array}{c} \text{CH}_2\text{Cl} \\ | \\ \text{CH} \cdot \text{OCONH}_2, \text{ eine wei\ss e, geruchlose, gut kristallisierende Substanz,} \\ | \\ \text{CH}_2\text{Cl} \end{array}$$

die bei 82° schmilzt, leicht löslich in Alkohol, Benzol, Chloroform, Äther, Aceton, Glycerin und fetten Ölen. In Wasser ist sie schwer löslich, bei 15° zu etwa 0,75%, bei 70° zu etwa 6%, mit ein wenig Glycerin, 2 : 100, läßt sich eine 2proz. Lösung unter leichtem Erwärmen herstellen.

Die Resorption geht von der Magenschleimhaut gut vor sich, die Ausscheidung erfolgt im Harn als gepaarte Glukuronsäure.

Die Wirkung auf den tierischen Organismus wurde von Maaß<sup>2</sup>) untersucht.

Eine lokale Wirkung scheint dem Aleudrin zu fehlen, da Fische selbst bei tödlicher Konzentration keinen Blutaustritt oder Entzündungserscheinungen an der Kiemenschleimhaut aufweisen. Das Nervensystem wird im Sinne einer Narkose beeinflusst. Nach kleineren Gaben stellt sich zunächst ein gewisser Bewegungsdrang ein, an den sich dann die Betäubung anschließt. Bei größeren Gaben fehlt der Bewegungsdrang, und es tritt unmittelbar die Einschläferung ein. Auch eine volle Aleudrinnarkose läßt sich erzielen, in der Operationen schmerzlos ausgeführt werden können. Der Kreislauf wird nach Versuchen an Katzen und Kaninchen wenig geschädigt. Die Blutdrucksenkung war selbst bei tödlichen Gaben gering. Diese ist auf eine Lähmung des Vasomotorenzentrums zurückzuführen, das aber bei Kaninchen nach 1 g Aleudrin pro Kilogramm Tier auf Erstickung noch deutlich reagierte. Am isolierten Froschherzen zeigte sich nach Aleudrinkonzentrationen von 1 : 1000—5000 eine mehr oder minder ausgesprochene Verminderung der Arbeitsleistung. Die Schlagzahl wird nur unwesentlich beeinflusst, die Arbeitsleistung etwas verringert. Selbst bei stark geschädigtem Herzen infolge hoher Aleudrinkonzentrationen läßt sich die Giftwirkung durch Auswaschen reversibel gestalten. Die Versuche am suspendierten Herzen nach Engelmann zeigen nach Einverleibung von 0,6—1 mg Aleudrin pro Gramm Frosch eine Abnahme der Pulsfrequenz um 20—40%, die meist von einer Zunahme der Amplitude begleitet ist. Die Atmung wird bei Kaninchen durch Gaben von 1 g pro Kilogramm Tier in der Weise beeinflusst, daß die Atemzüge an Zahl verringert werden, ohne daß der einzelne Atemzug eine wesentliche Veränderung erleidet. Das Atemvolumen zeigt also eine geringe Abnahme. Bei Katzen stellt sich nach der mehrfach tödlichen Gabe eine Verflachung und Verlangsamung der Atmung ein. Die Eigenwärme wird selbst durch hohe Aleudringaben von 0,6 g pro Kilogramm Hund, die schon nahe an der tödlichen Gabe liegen, verhältnismäßig wenig beeinflusst, da die Verminderung der Eigenwärme nur 1,7° beträgt. Bei Kaninchen war der Temperaturabfall nach 0,5 g Aleudrin noch nicht ganz 1° C.

<sup>1</sup>) Lemaire, Journ. de med. de Bordeaux 1906, Nr. 41, zit. n. C. Bachem, Unsere Schlafmittel, Berlin 1909.

<sup>2</sup>) Th. A. Maaß, Dtsch. med. Wochenschr. 1912, S. 1231.



Am Menschen bedingt 0,5 g Aleudrin eine ausgesprochene Beruhigung und häufig eine deutliche Linderung der Schmerzen. 1 g ruft mehrstündigen Schlaf nach vorhergehendem Ermüdungsgefühl hervor. Nach dem Erwachen besteht keine Benommenheit.

Tabelle 4.

Tierart	Dosis effic.	Dosis letalis
Silberfische . . . .	1 : 900—1 : 4000	1 : 350
Frosch . . . . .	0 08 mg pro g	1 mg pro g
Kaninchen . . . .	0,5 g	1,5 g
Katzen . . . . .	0,05 g	0,5 g
Hunde . . . . .	0,1—0,15 g	0,7 g
Mensch . . . . .	0,5	< 3,0

Zusammenfassend läßt sich das Aleudrin als ein Schlafmittel von mittelstarker Wirkung charakterisieren, die verhältnismäßig langsam einsetzt. Geschmacklosigkeit, Fehlen lokaler Reizerscheinungen scheinen Vorzüge zu sein.

**Hypnal**, ein Kondensationsprodukt von Chloralhydrat und Antipyrin, in dem sich je ein Molekül beider Substanzen verbindet. Es ist ein geruch- und geschmackloses weißes Pulver; Schmelzpunkt 66—67° C, zu etwa 8% in kaltem Wasser löslich, in der Wärme beträgt seine Löslichkeit sogar etwa 16%. Bardet<sup>1)</sup> erkannte seine hypnotische Wirkung. Von Herz<sup>2)</sup> und Filehne<sup>3)</sup> wurde es näher untersucht. Bei Fröschen wirkt das Hypnal in Gaben von 0,015—0,02 g betäubend. In höheren Gaben bedingt es eine zentrale Narkose; 0,05 g rufen Herzstillstand hervor. Beim Kaninchen macht sich die betäubende Wirkung nach einer Gabe von 0,75 g bemerkbar. 10 g sind per os einverleibt tödlich. Der Blutdruck wird durch Hypnal nach Maßgabe seines Gehaltes an Chloralhydrat beeinflusst. Die Betäubung ist aber stärker als es dem Chloralhydratgehalt entspricht. Die tödliche Dosis liegt höher als beim Chloralhydrat. Die Vagusperipherie wird vom Hypnal in verhältnismäßig hohen Dosen gelähmt. Beim Menschen ist 1 g wirksam, was auch mit den Beobachtungen Frankels<sup>4)</sup> übereinstimmt. Bei längerer Darreichung mäßiger Gaben lassen sich weder Gewöhnung noch Zeichen einer chronischen Intoxikation feststellen. Der Stoffwechsel wird, ebenso wie durch Chloralhydrat, wenn auch in geringerem Maße, beeinflusst, da sowohl der neutrale (organische) Schwefel, wie auch der oxydierte Schwefel eine Vermehrung erfährt.

**Metachloral** stellt ein polymeres Chloral dar, dessen Zusammensetzung sich durch die Formel  $(CCl_3CHO)_x$  ausdrücken läßt. Es ist ein weißes, wasserunlösliches Pulver ohne Geschmack und Geruch, jedoch macht sich alsbald nach Einnahme ein sehr unangenehmer, anhaltender Nachgeschmack in den hinteren Rachenpartien geltend. Nicht veröffentlichte Tierversuche von Erdmann<sup>5)</sup> zeigten, daß bei Kaninchen Schlaf erzwungen werden kann. Jedoch ist die Wirkung schwächer als die des Chloralhydrats. Aber auch die toxischen Wirkungen sind bei weitem geringer. Am Menschen war die hypnotische Wir-

<sup>1)</sup> Bardet, Nouveaux remèdes 1890, S. 135.

<sup>2)</sup> H. Herz, Ing.-Diss. Breslau 1892.

<sup>3)</sup> W. Filehne, Berl. klin. Wochenschr. 1893, S. 105.

<sup>4)</sup> Frankel, Bull. de. thérap. 1890, S. 249.

<sup>5)</sup> E. Erdmann, Nicht veröffentl. Verss., zit. n. M. Balewski, Inaug.-Diss., Halle 1902.

kung gering: 1,5—2 g führen in  $\frac{1}{2}$ —3 Stunden Schlaf herbei, der u. U. die ganze Nacht anhalten kann. Nach dem Erwachen traten gelegentlich Kopfschmerzen, Schwindel und leichte Benommenheit auf, auch Verdauungsstörungen wurden beobachtet, und in 4% der Fälle trat Erbrechen auf. Atmung und Kreislauf wurden aber anscheinend nicht geschädigt (Balewski<sup>1</sup>).

**Viferal**, ein Polymerisationsprodukt des Chlorals, durch Behandlung des Chlorals mit Pyridin von Gärtner dargestellt und von Witthauer und Gärtner<sup>2</sup>) untersucht; ein weißes, wasserlösliches Pulver ohne lokal reizende Eigenschaften, hat bei Kaninchen und Menschen hypnotische Wirkungen. Gaben beim Menschen 0,75—1 g haben angeblich keine schädigenden Wirkungen auf Kreislauf und Atmung. Weitere experimentelle Arbeiten liegen nicht vor.

**Chloralurethan:**  $\text{CCl}_3 \cdot \text{C} \begin{array}{l} \text{H} \\ \diagup \\ \text{OH} \\ \diagdown \\ \text{NH} \cdot \text{COOC}_2\text{H}_5 \end{array}$  Kristalle von bitterem Geschmack, in Alkohol, Äther, fetten Ölen löslich, in Wasser wenig löslich.

Nach Mairet und Combemale<sup>3</sup>) treten die hypnotischen Wirkungen gegenüber den toxischen zurück. Der Schlaf ist beim Hunde mit Lähmung des Hinterteils verbunden. 0,4 g rufen bei den Tieren Diarrhöe, reichliche Diurese und Speichelfluß hervor. Die Atmung ist erschwert, Störungen des Gleichgewichts machen sich bemerkbar, aber Schlaf kommt nicht zustande. Nach Poppi<sup>4</sup>) ist das Präparat weniger giftig als Chloralhydrat, da 4,5 g beim Menschen noch gut vertragen werden und 1,5—2 g Schlaf hervorbringen. Poppi nennt das Präparat Ural.

**Somnal** ist ein wasserlösliches, äthyliertes Chloralurethan:  $\text{CCl}_3 \text{C} \begin{array}{l} \text{H} \\ \diagup \\ \text{OC}_2\text{H}_5 \\ \diagdown \\ \text{NHCOOC}_2\text{H}_5 \end{array}$

Bei Kaninchen erzeugt Somnal nach Dauber<sup>5</sup>) zu 0,6 g tiefe Narkose und in Gaben von 1,2 g schwere Vergiftungen. Schon in kleinen Konzentrationen vermindert es den Blutdruck, schädigt die Atmung und das Blut. Die hypnotische Wirkung ist unzuverlässig, da nicht selten Aufregungszustände und am folgenden Tage Kopfschmerzen eintreten. Im Gegensatz dazu hält Memmo<sup>6</sup>) das Präparat für ein ausgezeichnetes Hypnoticum, das in Tierversuchen die Atmung wenig schädigt, sofern nicht toxische Gaben, sondern hypnotische verabreicht werden. Nebenwirkungen sollen verhältnismäßig selten sein. Anwendung haben die beiden Präparate aus begreiflichen Gründen nicht gefunden.

## Gruppe des Bromurals.

**Neuronal, Bromural, Adalin.** Diese drei Körper, die in praktisch therapeutischer Beziehung als milde Schlafmittel angesehen werden müssen, enthalten in ihrem molekularen Aufbau ein Bromatom und ähneln einander auch sonst in ihrer chemischen Konstitution. Jedoch auch bezüglich ihrer pharmako-

<sup>1</sup>) M. Balewski, Ing. Diss. Halle 1902.

<sup>2</sup>) K. Witthauer u. S. Gärtner, Therap. Monatsh. 1905, S. 143.

<sup>3</sup>) A. Mairet u. Combemale, Montpellier méd. 1886, S. 149.

<sup>4</sup>) G. Poppi, Ann. de Chim. Sett. 1889, S. 145.

<sup>5</sup>) K. Dauber, Ing. Diss. Würzburg 1890.

<sup>6</sup>) G. Memmo, Boll. della R. Acad. med. di Roma 18, 78. 1893, zit. n. Virchow-Hirsch, Jb. 1893, I. S. 389.

logischen Wirkung stehen sie einander nahe, so daß sie zweckmäßig gemeinsam besprochen werden können.

**Neuronal, Bromdiäthylacetamid**  $(C_2H_5)_2\overset{Br}{C} \cdot CO \cdot NH_2$ , ein farbloser, kristallinischer Körper vom Schmelzpunkt  $66-70^\circ C$ , von leicht bitterem Geschmack und einem an Menthol oder Campher erinnernden Geruch; in Alkohol, Äther und Fetten leicht löslich, in Wasser bei Zimmertemperatur im Verhältnis von 1 : 115, bei  $37^\circ C$  im Verhältnis von 1 : 70 löslich; Teilungskoeffizient Öl/Wasser = 7,2. Br-Gehalt 41%.

Br

**Bromural,  $\alpha$ -Monobromisovalerianylharnstoff**  $(CH_3)_2CH-\overset{H}{C}-CO \cdot NH \cdot CO \cdot NH_2$ ,

H

weiße, schwach bitterschmeckende Kristalle, die etwas nach Valeriansäure riechen; Schmelzpunkt  $147-149^\circ$ , schwer in kaltem (1 : 260), leichter in heißem Wasser, Alkohol, Äther, Fetten und Alkalien (Darmsaft) löslich. Br-Gehalt 35%.

**Adalin, Bromdiäthylacetylharnstoff**  $(C_2H_5)_2\overset{Br}{C} \cdot CO \cdot NH \cdot CO \cdot NH_2$ , weißes, fast geruchloses Kristallpulver von wenig bitterem Geschmack; Schmelzpunkt  $116^\circ C$ . In kaltem Wasser fast unlöslich (8 : 10 000 bei  $20^\circ C$ ), etwas besser in heißem Wasser, gut löslich in Olivenöl, Äther und Alkohol.

Nach den Angaben von Takeda<sup>1)</sup>, Kwan<sup>2)</sup> und Gensler<sup>3)</sup> wirkt nur das unzersetzte Molekül hypnotisch, da z. B. in Versuchen von Kwan die Schlaptiefe von der Menge des ätherlöslichen Broms abhängig ist, das mit größter Wahrscheinlichkeit dem ganzen Molekül des Neuronal, Bromural und Adalin entspricht, während das wasserlösliche Brom erst bei der Zersetzung entsteht.

Tabelle 5.

Kaninchen. Giftddosis: 1,0 pro kg.

Sobald der Schlaf eintrat, durch Verbluten getötet.

	Körpergewicht	Verhalten der Tiere	Gehirngewicht	Organisches Brom		Anorganisches Brom	
Adalin . .	2270 g	Nach 30 Min. Schlaf	9,0 g	0,00034 g	0,0038%	0,00020 g	0,0022%
	2180 g	Nach 40 Min. Schlaf	9,3 g	0,00034 g	0,0037%	0,00013 g	0,0014%
Bromural .	2080 g	Nach 23 Min. Schlaf	8,0 g	0,00034 g	0,0043%	0,00020 g	0,0025%
	1840 g	Nach 18 Min. Schlaf	7,5 g	0,00027 g	0,0036%	0,00013 g	0,0017%
Neuronal .	1820 g	Nach 6 Min. Schlaf	8,0 g	0,00064 g	0,0080%	Spur <sup>1)</sup>	—

<sup>1)</sup> „Spur“ bedeutet eine Brommenge, die weniger als 0,000067 g ist.

Die Zerlegung findet besonders in der Leber statt, da sich einerseits beim ganzen Tier in ihr die größte Menge des wasserlöslichen Broms findet und andererseits Leberbrei in vitro den Abbau der genannten Substanzen mit etwa gleicher Geschwindigkeit vollbringen kann. Aus den Versuchen von Gensler

<sup>1)</sup> S. Takeda, Arch. int. d. Pharm. et d. Thé. **21**, 203. 1911.

<sup>2)</sup> F. P. Kwan, Arch. int. d. Pharm. et d. Thé. **22**, 331. 1912.

<sup>3)</sup> P. Gensler, Arch. f. exp. Pathol. u. Pharmacol. **77**, 161. 1914; **79**, 42. 1916.



ergibt sich ferner, daß das Gehirn von allen Körpergeweben die größte Adsorptionsfähigkeit für die genannten Substanzen besitzt. Von der Gesamtmenge der im Darminhalt resorbierten Substanz findet sich im Hirn der Versuchstiere bei Neuronal 1,4%, bei Bromural 1,7% und bei Adalin 1,1%. Auffallend sind die absolut geringen Mengen. Bei etwa gleicher Schlaftiefe wurde in 100 g Gehirn gefunden: 23 mg Neuronal, 38 mg Bromural, 45 mg Adalin, so daß sich das Neuronal als das stärkste Hypnoticum erweist. Dieser Befund stimmt auch mit der Gabengröße überein; denn um die gleiche Wirkung zu erzielen, sind 0,1 g Neuronal und je 0,25 g Bromural und Adalin pro Kilogramm Tier notwendig. Im Augenblick des Todes wurden von Kwan folgende Mengen im Gehirn festgestellt:

Tabelle 6.

## Kaninchen.

Gift-dosis: Adalin und Bromural 4,0 pro kg, Neuronal 1,5 pro kg. Gehirn wurde den Tieren entnommen und sein Bromgehalt bestimmt, sobald sie zugrunde gingen.

	Körpergewicht	Schlaf nach	Tod nach	Gehirngewicht	Organisches Brom		Anorganisches Brom	
Adalin.	1610 g	13 M.	1 Std. 28 Min.	8,5 g	0,00067 g	0,0079%	0,00020 g	0,0024%
Bromural	1510 g	10 M.	55 Min.	7,5 g	0,00070 g	0,0092%	0,00014 g	0,0019%
Neuronal.	1730 g	9 M.	4 Std.	8,0 g	0,00140 g	0,0175%	0,00040 g	0,0050%

Im einzelnen ist noch folgendes zu erwähnen: **Neuronal** wurde von Fuchs und Schultze<sup>1)</sup> auf seine Wirkung untersucht. Bei etwa 6 kg schweren Hunden bringt Neuronal in Gaben von 1,5—2 g langdauernden Schlaf hervor. Nach Gensler ist aber schon 0,1 g pro Kilogramm Tier bei gesunden Hunden hypnotisch wirksam. Bei psychisch oder durch Einverleibung exzitierender Substanzen künstlich aufgeregt Tieren bleibt die Wirkung vollständig aus, obwohl im Gehirn größere Neuronalmengen anzutreffen sind als bei nicht vorbehandelten Hunden. Nach Kwan rufen 0,25 g pro Kilogramm beim Kaninchen einen einstündigen Schlaf hervor. Nach Einverleibung von 0,5 g hält der Schlaf 12 Stunden an, und bei Gaben von 1 g pro Kilogramm ist etwa die tödliche Dosis erreicht. Die Kombination mit Magnesiumsalzen ergibt nach den Versuchen von Gensler sowohl analytisch wie funktionell nur einen additiven Synergismus bezüglich der narkotischen Wirkung. Schädigungen der Atmung und des Kreislaufs scheinen auch nach Beobachtungen beim Menschen dem Neuronal fast vollständig zu fehlen. Gewöhnung und Kumulation wurden nicht gesehen [Dreifuß<sup>2)</sup>].

**Bromural** wurde von van den Eeckhout<sup>3)</sup> an Tieren untersucht. Bei Fröschen war 1 mg unwirksam, 2,5 mg riefen leichte Betäubung hervor. Nach 5—7,5 mg wurde Rückenlage ertragen, die Atmung setzte aus, und die Reflexe erloschen. Muskeln, Nerven und das Rückenmark blieben noch erregbar. Nach 10 mg zeigte sich auch Lähmung des Rückenmarks ohne vorhergehende Erregungserscheinungen und Stillstand des Herzventrikels. Bei Kaninchen wirken Gaben von 0,2—0,3 g pro Kilogramm Tier deutlich hypnotisch. Der Kreislauf, insbesondere das Vasomotorenzentrum, werden durch die hypnotisch

<sup>1)</sup> G. Fuchs u. E. Schultze, Münch. med. Wochenschr. 1904, S. 1102.

<sup>2)</sup> G. Dreifuß, Therap. Monatsh. 1908, S. 237.

<sup>3)</sup> A. van den Eeckhout, Arch. f. exp. Pathol. u. Pharmakol. 57, 338. 1907.

wirksamen Gaben nicht geschädigt. Die Atmung wurde durch eine Gabe von 0,2 g verlangsamt, aber die Tiefe jedes einzelnen Atemzuges vermehrt, so daß das Atemvolumen gleichblieb. Erst höhere Gaben ließen auch das Atemvolumen sinken. Bisweilen kam es zu vermehrter Darmentleerung, doch war am isolierten Dünndarm eine erregende Wirkung nicht festzustellen. Nach Airila<sup>1)</sup> beträgt die tödliche Dosis für Kaninchen 1 g pro Kilogramm Tier. Es wurden dabei kataleptische Zustände mit Steigerung der Reflexerregbarkeit, Temperatursturz, begleitet von Zittern, das im Wärmekasten verschwindet, verlangsamte Atmung und gesteigerte Sekretion der Bronchial-, Speichel- und Tränendrüsen festgestellt. Der Blutdruck sank allmählich durch Erweiterung des Splanchnicusgebietes ab, während das Herz noch verhältnismäßig wenig geschädigt war. Durch Kompression der Bauchaorta ließ sich der Kreislauf wiederherstellen. Auch am isolierten Herzen war, wie am ganzen Tier, eine Schädigung nicht zu beobachten. Der Temperatursturz wird durch die Erweiterung der Hautgefäße bedingt, die Verlangsamung der Atmung beruht auf einer Verminderung der Erregbarkeit des Atemzentrums. Der Tod tritt unter Umständen durch Lungenödem oder, wenn die Tiere einige Zeit überleben, an Pneumonie ein. Am Menschen wurde das Bromural von Krieger und van den Velden<sup>2)</sup> untersucht. Die wirksame Gabe beträgt hier 0,3—0,6 g. Von Nebenwirkungen wird außer von Barabás<sup>3)</sup>, der ein juckendes Hautexanthem beobachtete, nichts berichtet. Kumulative Wirkung und Angewöhnung fehlen nach Beobachtungen am Menschen dem Bromural fast gänzlich. Auch im Tierversuch war, wie die Versuche von Biberfeld<sup>4)</sup> ergaben, eine Gewöhnung nicht festzustellen.

**Adalin.** Das Präparat wurde zuerst von Impens<sup>5)</sup> am Tier untersucht; weitere Versuche stammen von Filippi<sup>6)</sup>, Airila<sup>7)</sup>, Tiffeneau und Ardely<sup>8)</sup>, sowie Grönberg<sup>9)</sup>. Nach diesen Forschern übt das Adalin auf Ellritzen (*Phoxinus laevis*) in einer Konzentration von 0,007% einen betäubenden Einfluß aus; 0,025% rufen Narkose hervor, und 0,05% sind tödlich. Bei Kaulquappen beträgt die geringste wirksame Dosis 0,02%, 0,03% wirken schon tödlich. Bei Fröschen von 30 g Gewicht ist die Dosis efficax 0,01 g, die toxische Gabe 0,025 g, die tödliche 0,05 g. Bei Kaninchen läßt sich die schlafmachende Wirkung schlecht zeigen. 0,12—0,15 g pro Kilogramm Tier scheinen eine betäubende Wirkung auszuüben. 0,25 g wirken schon toxisch, 0,5 g tödlich. Filippi gibt aber wesentlich höhere Gaben an, da nach ihm 0,53 g pro Kilogramm Tier einen leichten, aber ziemlich andauernden Schlaf hervorrufen, 0,64 g eine Narkose erzielen und 0,7 g toxisch oder tödlich wirken. Auch Airila fand die tödliche Dosis für Kaninchen mit 0,7 g. Beim Hunde beträgt die kleinste wirksame Gabe 0,1 g pro Kilogramm Tier. Nach Tiffeneau und Ardely sind 0,25 g per os verabreicht noch ohne deutlich beruhigende Wirkung. 0,35—0,40 g bedingen mehrstündigen Schlaf. Bei intraperitonealer Einverleibung besitzen 0,15 g pro Kilogramm Tier hypnotische Eigenschaften, 0,3 g sind tödlich. Für

<sup>1)</sup> Y. Airila, Skand. Arch. f. Physiol. **28**, 193. 1913.

<sup>2)</sup> H. Krieger u. R. v. d. Velden, Dtsch. med. Wochenschr. 1907, S. 213.

<sup>3)</sup> Barabás, Orvosok Lapja 1907, Nr. 42, zit. n. C. Bachem, Unsere Schlafmittel. Berlin 1909.

<sup>4)</sup> J. Biberfeld, Biochem. Zeitschr. **92**, 198. 1918.

<sup>5)</sup> E. Impens, Med. Klinik 1901, S. 1861; Therap. d. Gegenw. 1912, S. 158.

<sup>6)</sup> E. Filippi, Arch. di farmacolog. speriment. **12**, 233. 1911.

<sup>7)</sup> Y. Airila, Skand. Arch. f. Physiol. **28**, 193. 1913.

<sup>8)</sup> M. Tiffeneau u. Et. Ardely, Bull. d. sc. pharmacol. **28**, 214. 1921.

<sup>9)</sup> J. Grönberg, Act. med. scandinav. **56**, 230. 1922.

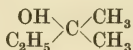
die Katze liegen die hypnotischen Gaben bei 0,13 g, tiefe Narkose wird durch 0,4 g pro Kilogramm Tier hervorgerufen. Gelegentlich führt aber 0,33 g schon zum Tode. Der betäubenden Wirkung geht oftmals ein Erregungsstadium voraus. Übereinstimmend wird berichtet, daß der Kreislauf nach Gaben, welche Schlaf hervorrufen, nicht schädlich beeinflußt wird. Nach tödlichen Gaben dagegen tritt infolge von Vasomotionslähmung eine Senkung des Blutdrucks ein, ohne daß das Herz eine wesentliche primäre Schädigung erfährt. Am isolierten Herzen von *R. temporaria* stellt 0,1% die Verdünnung dar, die Herzstillstand hervorruft. Die Atmung wird in der Weise beeinflußt, daß bei Katzen und Kaninchen die Frequenz etwas sinkt. Der Sauerstoffverbrauch fällt während des Adalinschlafes ab, zeigt aber während der Erregung u. U. eine Erhöhung. Die Eigenwärme des Warmblüterorganismus wird während des Schlafes in mäßigem Grade vermindert.

Das Adalin wird zu einem erheblichen Teil im Organismus zersetzt. Seine Ausscheidung erfolgt z. T. als anorganisches Bromid, offenbar erst nach toxischen Gaben, zu einem anderen Teil als gebromte Fettsäure, und drittens als ätherlösliche organische Bromverbindung neutralen Charakters (Impens l. c.). Nach Filippi wird das Adalin z. T. unverändert als solches ausgeschieden. Der größte Teil findet sich aber im Urin als eine in Äther lösliche Säure vom Schmelzpunkt 87—88° C, die wahrscheinlich als eine Verbindung von der Formel  $C_2H_5 \cdot CBr \cdot COOH$  anzusprechen ist.

Beim Menschen macht sich 1 Stunde nach Eingabe von 0,5—1 g Adalin starkes Müdigkeitsgefühl bemerkbar, und bald darauf tritt ruhiger, tiefer und traumloser Schlaf ein, der gewöhnlich bis zum anderen Morgen anhält und dem keine Nachwehen folgen. Kumulation und Gewöhnung wurden nicht beobachtet [Fleischmann<sup>1)</sup>]. Andere Beobachter aber halten das Mittel nicht für ganz harmlos, da auch gelegentlich nach therapeutischen Gaben Benommenheit, Kopfschmerzen und psychische Verstimmungen auftreten. Auch Exantheme wurden beobachtet [Loeb<sup>2)</sup>]. Die toxische Gabe beim Menschen scheint recht hoch zu liegen, da z. B. selbst 9 und 18 g noch nicht tödlich wirkten [(Hueber<sup>3)</sup>, Schiftan<sup>4)</sup>].

## Gruppe des Amylenhydrats, Urethan und Paraldehyd.

Amylenhydrat ist der tertiäre Amylalkohol oder Dimethyläthylcarbinol von der Formel



Mol.-Gew. 88,10, klare, farblose, flüchtige Flüssigkeit, die Lackmuspapier nicht verändert. Amylenhydrat riecht eigenartig, schmeckt brennend und ist in Weingeist, Äther, Chloroform, Glycerin und fetten Ölen in jedem Verhältnis löslich. Amylenhydrat löst sich in 8 Teilen Wasser. Spez. Gew. 0,815—0,820. Siedepunkt 99—103°. Vor Licht geschützt, vorsichtig aufzubewahren, größte Einzelgabe 4 g, größte Tagesgabe 8 g.

Amylenhydrat koaguliert Eiweiß und besitzt infolgedessen lokal reizende Wirkungen, die sich zur Nekrose steigern können [Meyer<sup>5)</sup>]. Fermente

<sup>1)</sup> P. Fleischmann, Med. Klinik 1910, S. 1859.

<sup>2)</sup> H. Loeb, Arch. f. Dermatol. u. Syphil. 131, 128. 1921.

<sup>3)</sup> E. v. Hueber, Münch. med. Wochenschr. 1911, S. 2615.

<sup>4)</sup> E. Schiftan, Therap. Monatsch. 1915, S. 391.

<sup>5)</sup> Herm. Meyer, Ing. Diss. Halle 1893.



werden nach den Versuchen Cramers<sup>1)</sup> nur wenig beeinflusst, da weder die Diastase des Speichels noch das Pepsin genemmt werden. Etwas empfindlicher scheint das Pankreastrypsin zu sein. Die Resorption geht vom subcutanen Bindegewebe und der Schleimhaut des Magendarmkanals sehr schnell vonstatten, so daß nach Eingabe des Amylenhydrats in den üblichen Gaben der Schlaf beim Menschen schon nach 15—20 Minuten eintritt [Ziehen<sup>2)</sup>]. Die Ausscheidung erfolgt z. T. durch die Lungen [die Ausatemungsluft riecht, wenn auch nicht immer deutlich, nach Amylenhydrat<sup>3)</sup>], z. T. aber durch die Nieren. Die Einwirkung auf das zentrale Nervensystem ähnelt der des Äthylalkohols. Bei Kaninchen und Meerschweinchen ist nach Gaben von 1 g pro Kilogramm Tier kein Exzitationsstadium wahrnehmbar, sondern es tritt gleich Schlaf und Narkose auf. Bei Hunden dagegen kommt es vor Eintritt der Narkose zu Erregungszuständen und im weiteren Verlauf u. U. zu Krämpfen. Auch beim Menschen sind solche Erregungszustände besonders auf motorischem Gebiet beobachtet worden. Nach Meyer<sup>4)</sup> werden nacheinander Großhirn, Kleinhirn und bei großen Gaben auch Medulla oblongata und Rückenmark gelähmt, z. T. unter vorhergehender Erregung. Die krampfmachende Wirkung von Santonin kann durch große Gaben von Amylenhydrat unterdrückt werden. Die Pikrotoxinkrämpfe beim Hunde werden erst durch tödliche Gaben aufgehoben, während die Strychninkrämpfe selbst durch tödliche Gaben nur abgeschwächt werden, vgl. auch Bikeles und Zbyszewski<sup>5)</sup>. Beim Menschen wird durch 3—4 g ein dem physiologischen Schlaf ähnlicher Zustand hervorgerufen. Die Atmung erfährt zunächst eine deutliche Vertiefung und Beschleunigung, später aber bei größeren Gaben eine Verlangsamung und Verflachung bis zum Atemstillstand (Versuche am Kaninchen). Beim Menschen wird nach schlafmachenden Gaben des Amylenhydrats die Erregbarkeit des Atemzentrums nicht vermindert [Löwy<sup>6)</sup>]. Das nach Kronecker isolierte Froschherz zeigt anfangs eine deutliche Steigerung seiner Arbeitsleistung, schließlich tritt aber eine Lähmung des Herzmuskels ein. Der Blutdruck sinkt beim Warmblüter nach tödlichen Gaben durch Lähmung des vasomotorischen Zentrums allmählich bis auf Null ab. Die Beobachtungen am Menschen ergaben bei hypnotischen Dosen keine Schädigung des Kreislaufs [Selbstversuche von Vivante<sup>7)</sup>], was mit den Tierversuchen Jeskows<sup>8)</sup> übereinstimmt. Die Leistungen des quergestreiften Froschmuskels werden zunächst ebenfalls gesteigert, dann kommt es auch hier zur Lähmung. Die Eigenwärme sinkt nach großen, aber nicht tödlichen Gaben um 4—5° C. Nach tödlichen Gaben kann es beim Hund zu einem Temperatursturz bis zu 12° C kommen, was auf vermehrte Wärmeabgabe und Störungen der zentralen Regulationsvorgänge zurückzuführen ist. Interessant ist die Tatsache, daß der Temperatursturz bei der Kombination mit den Krampfgiften Santonin und Pikrotoxin außerordentlich hohe Grade erreicht [Harnack und Schwegmann<sup>9)</sup>]. Der Stoffwechsel wird durch hypnotische Gaben beim Menschen und Hund nicht geschädigt, es tritt vielmehr eine Verminderung der

<sup>1)</sup> A. Cramer, Therap. Monatsh. 1888, S. 359.

<sup>2)</sup> Th. Ziehen, Dtsch. med. Wochenschr. 1908, S. 580.

<sup>3)</sup> B. Lehmann, Neurolog. Zentralbl. 1887, S. 45.

<sup>4)</sup> E. Harnack u. H. Meyer Zeitschr. f. klin. Med. 24, 374. 1894.

<sup>5)</sup> G. Bikeles u. L. Zbyszewski, Zentralbl. f. Physiol. 27, 433. 1912.

<sup>6)</sup> A. Löwy, Berl. klin. Wochenschr. 1891, S. 434.

<sup>7)</sup> Vivante, Therap. mod. Avr. 1890, S. 209, zit. n. Herm. Meyer, l. c.

<sup>8)</sup> S. Jeskow, Ing. Diss. Petersburg 1888, zit. n. Herm. Meyer, l. c.

<sup>9)</sup> E. Harnack u. Schwegmann, Arch. f. exp. Pathol. u. Pharmakol. 40, 151. 1897.

Stickstoff- und Harnstoffausscheidung ein [Peiser und Meyer<sup>1)</sup> (l. c.)]. Erst größere subcutan eingeführte Amylenhydratmengen vermehren die Harnstoffausscheidung und rufen Eiweißzerfall hervor. Die Nierengefäße werden durch Amylenhydrat erweitert [Mori<sup>2)</sup>].

Angewöhnung läßt sich im Tierversuch leicht erzielen, so daß die Gaben beim Hund innerhalb von 4 Wochen auf das Doppelte gesteigert werden müssen [Biberfeld<sup>3)</sup>], um die gleiche hypnotische Wirkung zu erzielen. Auch beim Menschen ist Angewöhnung beobachtet worden [Jastrowitz<sup>4)</sup>, Bachem<sup>5)</sup>]. Auffallend ist die geringe Anzahl tödlicher Vergiftungen. Selbst 18 g Amylenhydrat wurden von einem 73jährigen Mann nach 30stündigem Schlaf überstanden [v. Hueber<sup>6)</sup>]. Jacobi und Speer<sup>7)</sup> berichten, daß 28—29 g Amylenhydrat per clyisma zum Tode geführt hätten, während nach Anker<sup>8)</sup> 27 g noch nicht tödlich wirkten. Letale Gaben: 1,5 g pro Kilogramm Kaninchen, 1,5 g pro Kilogramm Hund, 1 g pro Kilogramm Katze. Narkotische Gaben: 1 g beim Kaninchen subcutan und per os, beim Menschen 3—4 g.

Zusammenfassend ergibt sich also, daß Amylenhydrat ein sehr schnell wirkendes Schlafmittel mit geringer Toxizität ist. Leichte Gewöhnbarkeit und die Ausscheidung durch die Lungen sind allerdings zu beachten.

**Urethan.** Äthylurethan, der Äthylester der Carbaminsäure  $\text{NH}_2\text{COOC}_2\text{H}_5$ , farblose, schwach ätherisch riechende Kristalle, außerordentlich leicht in Wasser, Alkohol, Äther, fetten Ölen löslich. Schmelzpunkt 47—50°. Die wässrigen Lösungen vermögen gewisse schlecht lösliche Substanzen in Lösung zu bringen, z. B. salzsaures Chinin. Teilungskoeffizient für Öl: Wasser beträgt 0,14 [Baum<sup>9)</sup>]. Schmiedeberg<sup>10)</sup> hat die ersten Tierversuche angestellt und das Äthylurethan als Schlafmittel empfohlen. In der Folgezeit wurde es noch vielfach, besonders vom Gesichtspunkt der Theorie der Narkose in den Kreis experimenteller Untersuchung gezogen. Seine Wirkungen sind grundsätzlich die der Narkotica der Fettreihe.

Eiweiß wird durch starke Konzentrationen gefällt, Nucleoproteide [Batelli und Stern<sup>11)</sup>] durch eine 1,06-Mol.-Lösung. Die Fibrinflocke zeigt bei Zusatz einer Normallösung eine deutliche Zunahme der Säurequellung, in höheren Konzentrationen von einer doppelten Normallösung an, eine Quellungshemmung [Kochmann<sup>11)</sup>].

Fermente werden, je nach der Konzentration, reversibel oder endgültig gelähmt, z. B. die Oxydase der Leber durch eine 8,4proz. = 0,95-Normallösung [Batelli und Stern<sup>12)</sup>]; die Nierenoxydase wird durch eine 21,36proz. Lösung = 2,4 Mol.-Lösung zerstört [Vernon<sup>13)</sup>]. In einem Leberzellenbrei lassen sich die Oxydationsvorgänge durch das Urethan bis auf ein Drittel des ursprüng-

<sup>1)</sup> J. Peiser, Ing. Diss. Halle 1892.

<sup>2)</sup> R. Mori, Arch. f. Hyg. 7, 354. 1887.

<sup>3)</sup> J. Biberfeld, Biochem. Zeitschr. 92, 198. 1918.

<sup>4)</sup> A. Jastrowitz, Dtsch. med. Wochenschr. 1889.

<sup>5)</sup> C. Bachem, Unsere Schlafmittel. Berlin 1909.

<sup>6)</sup> E. v. Hueber, Münch. med. Wochenschr. 1917, S. 216.

<sup>7)</sup> W. Jacobi u. E. Speer, Therap. Monatsh. 1920, S. 445.

<sup>8)</sup> M. Anker, Therap. Monatsh. 1892, S. 623.

<sup>9)</sup> F. Baum, Arch. f. exp. Pathol. u. Pharmakol. 42, 119. 1899.

<sup>10)</sup> O. Schmiedeberg, Arch. f. exp. Pathol. u. Pharmakol. 20, 206. 1886.

<sup>11)</sup> M. Kochmann, Noch nicht veröffentlichte Versuche.

<sup>12)</sup> F. Batelli u. L. Stern, Biochem. Zeitschr. 52, 226. 1913 u. Biochem. Zeitschr. 63, 369. 1914; 67, 443. 1914.

<sup>13)</sup> H. M. Vernon, Biochem. Zeitschr. 47, 374. 1912.

lichen Wertes herunterdrücken [Warburg<sup>1)</sup>]. Aber auch die Oxydationen in einem leblosen Substrat, nämlich die Verbrennung der Oxalsäure an Blutkohle, werden ebenso gehemmt und vermindert [Warburg und Wiesel<sup>2)</sup>], und zwar durch eine 5 proz. Urethanlösung um 65%. Dies läßt sich durch eine Verdrängung der Oxalsäure von der adsorbierenden Oberfläche der Blutkohle erklären.

Die Gärungsfähigkeit einer Acetondauerhefe wird nach denselben Forschern durch eine 0,68-Mol.-Lösung, die der lebenden Hefe durch eine 0,4-Mol.-Lösung gehemmt [Dorner<sup>3)</sup>]. Pflanzenzellen werden durch passende Konzentrationen von Urethan plasmolysiert. Die Erregbarkeit und Bewegung von *Mimosa pudica* erweist sich zunächst gesteigert und wird dann reversibel gelähmt [Blasio<sup>4)</sup>]. Die Bewegungen der Flimmerzellen werden in gleicher Weise beeinflusst. Erythrocyten hämolysieren durch hohe Konzentrationen des Urethans [1,4-Mol.-Lösung nach Fühner und Neubauer<sup>5)</sup>]. Die Atmung der Gänseerythrocyten wird nach Warburg<sup>6)</sup> durch eine 0,33-Mol.-Lösung deutlich gehemmt.

Die Resorption geht sowohl von der Schleimhaut des Magendarmkanals wie auch vom subcutanen Bindegewebe infolge der leichten Wasser- und Fettlöslichkeit sehr schnell vonstatten. Inwieweit das Urethan im Tierkörper verändert wird, wird nach den Versuchen von Straub<sup>7)</sup> wahrscheinlich von der Tierklasse abhängen. Bei Hunden, die als Fleischfresser auf die Harnstoffbildung eingestellt sind, wird die Carbaminsäure möglicherweise durch hydrolytische Spaltung entgiftet, was bei Pflanzenfressern und Hunden mit Eckischer Fistel (Leberausschaltung) nicht der Fall ist. Daher ist das Äthylurethan beim Normalhund nur schwach wirksam, während es beim Kaninchen und beim Fistelhund einen erheblichen narkotischen Einfluß entfalten kann. Die Ausscheidung geht offenbar ziemlich schnell vonstatten, und zwar z. T. unverändert durch den Urin, z. T. wohl nach Spaltung. Im Blut ist nach den Untersuchungen Hedins<sup>8)</sup> das Urethan gleichmäßig auf Blutkörperchen und Plasma verteilt.

Von den Wirkungen auf die einzelnen Organe ist wenig zu sagen. Die hypnotische und narkotische Wirkung ist von Schmiedeberg (l. c.) beschrieben worden und bietet nichts von dem gewöhnlichen Bilde Abweichendes. Daß Hunde sich schlechter narkotisieren lassen als Kaninchen, ist bereits erwähnt. Außer einem taumelnden Gang und oberflächlichen Schlaf, aus dem die Tiere aber leicht erweckt werden konnten, war nichts zu beobachten. Eine Steigerung der Gabe schien eher die Schlafneigung zu beseitigen und Erregung hervorzurufen. (Über die Gabengrößen bei den einzelnen Tierklassen siehe die Tabelle.)

Am auffälligsten ist die Beobachtung Schmiedebergs, daß im Tierversuch und offenbar auch beim Menschen [Hübner und Sticker<sup>9)</sup>] selbst eine stark hypnotisch wirkende oder narkotische Gabe des Äthylurethans weder den Kreislauf noch die Atmung schädigt, letztere sogar verbessert, da nach Schmiedeberg die Amidogruppe ähnlich wie Ammoniak das Atem-

<sup>1)</sup> O. Warburg, Pflügers Arch. f. d. ges. Physiol. **158**, 19. 1914.

<sup>2)</sup> O. Warburg u. R. Wiesel, Pflügers Arch. f. d. ges. Physiol. **144**, 465. 1912.

<sup>3)</sup> A. Dorner, Zeitschr. f. physiol. Chem. **81**, 99. 1912.

<sup>4)</sup> A. Blasio, Neapel 1889, zit. nach Zentralbl. f. Physiol. **3**, 785. 1889.

<sup>5)</sup> H. Fühner u. E. Neubauer, Arch. f. exp. Pathol. u. Pharmakol. **56**, 333. 1907.

<sup>6)</sup> O. Warburg, Zeitschr. f. physiol. Chem. **69**, 452. 1910.

<sup>7)</sup> W. Straub, Arch. d. soc. biol. St. Petersburg **11**, Suppl., 49. 1904.

<sup>8)</sup> S. G. Hedin, Pflügers Arch. f. d. ges. Physiol. **68**, 229. 1897.

<sup>9)</sup> K. Hübner u. G. Sticker, Dtsch. med. Wochenschr. 1886, S. 236.



zentrum erregen kann. In der Tat hat sich das Urethan aus diesem Grunde bei Kindern als unschädliches Schlafmittel erwiesen, wie die Versuche von Göppert, von Eckstein und Rominger<sup>1)</sup> zeigen. Toxische Gaben schädigen das Atemzentrum und führen schließlich den Tod durch Atemstillstand herbei (Cushny<sup>2)</sup>). Der Blutdruck bleibt beim Tier selbst nach erheblichen Gaben verhältnismäßig hoch und das isolierte Forscherherz wird, wie Dieballa<sup>3)</sup> gezeigt hat, erst durch eine Konzentration des Urethans zum Stillstand gebracht, die 24 mal größer ist als die des Chloroforms. Die Konzentration, die ein Herz gerade zu schädigen beginnt, ist sogar 144 mal größer als die des Chloroforms.

Der Stoffwechsel wird offenbar auch durch hypnotische Gaben des Urethans wenig verändert. Die Ausscheidung des Stickstoffs und Schwefels ist beim Menschen geringer, um nach Aussetzen des Hypnoticums regelrechte Höhe zu erreichen. Im Gegensatz dazu ist die Phosphorsäureausscheidung erhöht [Chittenden<sup>4)</sup>]. Die Kohlensäureausscheidung ist nach Ughi<sup>5)</sup> um ein Geringes in der Zeiteinheit vermindert (2—3 g Urethan beim Kaninchen). Im Blut erscheint nach der Urethandarreichung eine Hyperglykämie. Diese ist von der Menge des Leberglykogens unabhängig und wird durch das wirksame Extrakt der Hypophyse nicht gehemmt [Bang<sup>6)</sup>]. Underhill<sup>7)</sup> fand, daß die urethanisierten Kaninchen (1 g pro Kilogramm per os) gegenüber der glykämischen Wirkung des Adrenalins empfindlicher werden. Denn während weder das Urethan in der verabreichten Gabe, noch das Adrenalin 1:500 000 eine Glykosurie hervorrufen, tritt diese in der Kombination beider auf. Im Gegensatz dazu wirkt Urethan nach Fröhlich und Pollak<sup>8)</sup> hemmend auf die zuckertreibende Fähigkeit gewisser Konzentrationen von Adrenalin ein, die zur Durchspülung der isolierten Froschleber verwendet werden. Die Wasserausscheidung durch die Nieren erfährt, wie die Versuche von Chittenden (l. c.) zeigen, eine geringe Vermehrung, indem ohne hypnotische Wirkung nach Aufnahme von 5,8 g Urethan in 3 Tagen die Diurese am ersten Tage ansteigt, am zweiten zurückgeht und nach Aussetzen des Mittels wieder zur gewöhnlichen Höhe ansteigt (Versuche am Menschen).

Die Körpertemperatur sinkt, wenn auch nicht erheblich, beim Kaninchen nach Gaben von 2—3 g um 1—3° (Ughi l. c.). Auch beim Menschen wird ein geringer Abfall der Körpertemperatur nach hypnotischen Gaben beobachtet.

Vielfach ist das Urethan zur Verstärkung der Wirkung anderer Narkotica angewendet worden. Derartige Kombinationsversuche sind bei Kaulquappen von Kochmann<sup>9)</sup> angestellt worden (Urethan mit Chloralhydrat, Morphin und Scopolamin) bei Fröschen von Keguliches<sup>10)</sup> (Urethan und Morphin), bei Kaninchen von Hauckold<sup>11)</sup> (Urethan und Scopolamin), von Lindemann<sup>12)</sup> (Urethan und Morphin), von Bojarski<sup>13)</sup> (Urethan und Pantopon) usw. Dabei

<sup>1)</sup> A. Eckstein u. E. Rominger, Arch. f. Kinderheilk. **70**, 1 u. 102. 1921.

<sup>2)</sup> A. R. Cushny u. Ch. C. Lieb, Journ. of pharm. **4**, 451. 1915.

<sup>3)</sup> G. Dieballa, Arch. f. exp. Pathol. u. Pharmacol. **34**, 137. 1894.

<sup>4)</sup> R. H. Chittenden, Zeitschr. f. Biol. **25**, 496. 1889.

<sup>5)</sup> E. Ughi, Ann. di chim. e. di farmac. **4**, Ser. **3**, 214. 1886.

<sup>6)</sup> I. Bang, Biochem. Zeitschr. **65**, 283. 1914.

<sup>7)</sup> Fr. P. Underhill, Journ. of biol. chem. **9**, 13. 1911.

<sup>8)</sup> A. Fröhlich u. L. Pollak, Arch. f. exp. Pathol. u. Pharmacol. **77**, 265. 1914.

<sup>9)</sup> M. Kochmann, Zeitschr. f. exp. Pathol. u. Therap. **12**, 1. 1913.

<sup>10)</sup> P. Keguliches, Zeitschr. f. exp. Pathol. u. Therap. **18**, 52. 1916.

<sup>11)</sup> E. Hauckold, Zeitschr. f. exp. Pathol. u. Therap. **7**, 743. 1910.

<sup>12)</sup> F. Lindemann, Zeitschr. f. exp. Pathol. u. Therap. **7**, 725. 1910.

<sup>13)</sup> St. Bojarski, Zeitschr. f. exp. Pathol. u. Therap. **18**, 73. 1916.

ergab sich im allgemeinen, daß Urethan und Chloralhydrat sich in der Wirkung addieren, dagegen die Kombination von Urethan und Morphin bzw. Scopolamin einen potenzierenden Synergismus entwickeln.

**Phenylurethan. Euphorin**  $\text{CO} \begin{smallmatrix} \text{O} \cdot \text{C}_2\text{H}_5 \\ \text{NH} \cdot \text{C}_6\text{H}_5 \end{smallmatrix}$ , weißes, kristallinisches Pulver mit schwach aromatischem Geruch und einem zuerst kaum merklichen Geschmack, der nachher schärfer wird und an Gewürznelken erinnert; in kaltem Wasser schwer löslich, in Alkohol leicht und auch in verdünntem Alkohol hinreichend löslich.

In seinen Wirkungen steht das Euphorin dem Acetanilid nahe. Es besitzt antipyretische, antirheumatische und analgetische Wirkungen [Sansoni<sup>1)</sup>]. Es kommen ihm auch stark antiseptische Eigenschaften zu, da es Pankreasbrei vor der Fäulnis schützt und die Zuckergärung aufhebt [Giacosa<sup>2)</sup>]. Auf pathogene Mikroorganismen wirkt es auch in 1proz. Lösung noch stark ein, während Sporen selbst nach 6tägiger Einwirkung keimfähig bleiben [Colasanti<sup>3)</sup>].

Bei Kaulquappen läßt sich nach Overton<sup>4)</sup> eine narkotische Wirkung zeigen. Ebenso ist beim Frosch nach 0,01—0,02 g eine reversible Lähmung festzustellen (Giacosa). Beim Warmblüter ist der narkotische Einfluß nur nachweisbar, wenn man das Phenylurethan intravenös anwendet. 0,05 g Phenylurethan in 1 cem 50proz. Alkohol gelöst, bedingt bei einem 2 kg schweren Kaninchen sofortige Narkose, die aber schon nach 4 Minuten wieder verschwindet [Straub<sup>5)</sup>]. Der sehr schnelle Rückgang der Narkose zeigt, daß entweder das Phenylurethan sehr schnell ausgeschieden wird oder daß es abgebaut wird und nunmehr die Wirkungen der Anilinderivate, die eben von Sansoni therapeutisch gebraucht wurden, zutage treten.

Dosierung: 4 g bei einem 10 kg schweren Hunde intraperitoneal injiziert, verursachten keine ernsten Erscheinungen. Ein Kaninchen von 1,8 kg starb nach 5 g in Wasser suspendiertem Euphorin unter Kollapserscheinungen. Der Blutdruck zeigte keine Veränderungen, ebensowenig kommt es, selbst nach hohen Gaben, zu einer Methämoglobinbildung. Die Ausscheidung erfolgt nach Giacosa zu einem kleinen Teil vielleicht in Paarung mit Glykuronsäure, ein größerer Teil wird mit Ätherschwefelsäure gepaart durch den Urin ausgeschieden, und zu einem anderen Teil wird es, ähnlich dem Acetanilid, in Parastellung oxydiert und als p-Oxyphenylurethan mit dem Urin entleert. Beim Menschen werden 0,1—2 g als therapeutische Gaben angewandt.

**Methylpropylcarbinolurethan. Hedonal** von der Formel  $\text{CO} \begin{smallmatrix} \text{NH}_2 \\ \text{O} \cdot \text{CH} \cdot \text{CH}_3 \cdot \text{C}_3\text{H}_7 \end{smallmatrix}$ , ein weißes Kristallpulver von pfefferminzartigem Geschmack und schwach aromatischem Geruch, in Wasser schwer löslich, bei 37° zu etwa 1%. In verdünntem Alkohol ist es leichter löslich. Schmelzpunkt 76° C.

Hedonal bewirkt nach den Tierversuchen Dresers<sup>6)</sup> beim Warmblüter Schlaf, der dem physiologischen Schlaf ähnlich ist. Die Eigenwärme ist während

1) L. Sansoni, Therap. Monatsh. 1890, S. 452.

2) P. Giacosa, Ann. di Chim. e. Farm. 13, 74. 1891.

3) G. Colasanti, Riforma med. 16. Jan. 1894.

4) E. Overton, Studien über die Narkose. Jena 1901.

5) W. Straub, berichtet von K. Fromherz, Arch. f. exp. Pathol. u. Pharmacol. 76, 257. 1914.

6) H. Dreser, Vers. d. Naturf. u. Ärzte 1889.

des tiefen Schlafes um etwa 1° vermindert, die Atmung und der Blutdruck werden nicht beeinträchtigt. Auch beim Kinde ist das Hedonal, wie Versuche von Eckstein und Rominger<sup>1)</sup> zeigen, von zuverlässiger hypnotischer Wirkung, wenn auch der Schlaf eine geringere Tiefe hat als nach Chloralhydrat. Die Atmung wird beim Kinde sogar verbessert. Die Harnsekretion wird durch das Hedonal stark gesteigert, besonders wenn das Präparat mit Flüssigkeit zusammen verabreicht wird. Bei Nierenkranken soll die vermehrte Diurese fehlen [Fraczkiewicz<sup>2)</sup>]. Am Frosch hat Dreser die Latenzzeit für die Reflexbewegung des Anziehens des Froschbeines auf elektrischen Reiz gemessen und sie während der Hedonalnarkose um das Vier- bis Sechsfache verlängert gefunden. Im Tierkörper wird das Hedonal zu Wasser, Kohlensäure und Harnstoff verbrannt. Mahlstedt<sup>3)</sup> hat ausgedehnte Versuche bei den verschiedensten Tierarten unternommen. Er fand die narkotische Wirkung bei Kaltblütern dreimal stärker als nach Chloralhydrat, bei Kaninchen und Hunden war schon die Hälfte der entsprechenden Chloralhydratdosis hypnotisch wirksam. Im einzelnen zeigten die Versuche folgende Ergebnisse:

Tabelle 7.

Tierart	Hypnotische Gabe g	Im Mittel pro kg Körpergewicht g	Tödliche Gabe g
Hund . . . . .	1—8	0,34	10—15
Katze . . . . .	0,3—0,8	0,27	1,0
Ziege . . . . .	10	0,313	
Schaf . . . . .	5	0,57	
Junges Schwein . .	4—6	0,463	
Pferd . . . . .	100	0,343	
Huhn . . . . .	0,2—0,6	0,337	0,6
Taube . . . . .	0,025—0,15	0,139	0,15

Beim Menschen sind Gaben von 1,5—2 g hypnotisch. 8 g haben wohl toxische Erscheinungen hervorgerufen (Erbrechen, Schwindelgefühl, Schlafsucht, Cyanose, Pulsbeschleunigung, Taumeln beim Gehen und Stehen, Krämpfe, Frostgefühl, Durst und Speichelfluß, im Urin Spuren von Albumen), haben aber noch nicht tödlich gewirkt [Lederer<sup>4)</sup>]. Unter Umständen trat die schlafmachende Wirkung sehr langsam ein, dauerte aber bis 8 Stunden an. Nach dem Erwachen zeigten die Tiere und Menschen volles Wohlbefinden. Von Jeremitsch<sup>5)</sup> wurde das Hedonal sogar dazu benutzt, eine volle Allgemeinarkose, also nicht nur Schlaf durch interavenöse Injektion des Hedonals (0,75%) herbeizuführen. Als Vorzüge werden genannt: das Fehlen des Exzitationsstadiums und einer Nierenreizung; Herztätigkeit, Blutdruck und Atmung werden nicht merklich beeinflusst. In Tierversuchen zeigte Krawkow<sup>6)</sup>, daß das Hedonal zur Unterstützung der allgemeinen Anästhesie durch Chloroform außerordentlich wirksam ist. Eine kumulative Wirkung scheint das Hedonal wegen seines leichten und vollständigen Abbaus im Organismus nicht zu

<sup>1)</sup> A. Eckstein u. E. Rominger, Arch. f. Kinderheilk. **70**, 1 u. 102. 1921.

<sup>2)</sup> J. Fraczkiewicz, Therap. Monatsh. 1903, S. 572.

<sup>3)</sup> H. Mahlstedt, Zeitschr. f. Tiermedizin **7**, 414. 1903.

<sup>4)</sup> O. Lederer, Wien. klin.-therap. Wochenschr. 1904, S. 448.

<sup>5)</sup> A. P. Jeremitsch, Zeitschr. f. Chirurg. **108**, 551. 1911.

<sup>6)</sup> N. P. Krawkow, Arch. f. exp. Pathol. u. Pharmakol. Schmiedeberg-Festschr. 1908. S. 317.



besitzen, und auch Angewöhnung konnte beim Menschen für gewöhnlich nicht beobachtet werden [Neu<sup>1)</sup>, Menz<sup>2)</sup>].

Wie fast alle Narkotika der Alkoholreihe besitzt das Hedonal antiseptische Eigenschaften, doch werden pathogene Keime nur in ihrer Entwicklung gehemmt und nicht abgetötet (Mahlstedt l. c.).

**Paraldehyd**  $\left(\text{CH}_3\text{C}\begin{smallmatrix} \text{O} \\ \parallel \\ \text{H} \end{smallmatrix}\right)_3$  ist das Polymerisationsprodukt des Acetaldehyds, aus dem es sich durch Behandlung mit kleinen Mengen Schwefelsäure bei gewöhnlicher Temperatur unter Selbsterwärmung bildet, indem 3 Moleküle desselben zu einer ringförmigen Verbindung zusammentreten. Paraldehyd ist eine klare, farblose neutral oder schwach sauer reagierende Flüssigkeit vom spez. Gewicht 0,998, von eigentümlich ätherischem, jedoch nicht stechendem Geruch und brennend kühlendem Geschmack. Bei Abkühlung erstarrt er zu Kristallen, die bei 10,5° C schmelzen, der Siedepunkt liegt bei 124°. Mit Alkohol, Äther, Fetten ist Paraldehyd mischbar, in Wasser ist er im Verhältnis von 1 : 8,5 löslich. Die Lösung trübt sich beim Erwärmen. Paraldehyd muß vorsichtig und vor Licht geschützt aufbewahrt werden.

Im Versuch am Tier und Menschen wurde Paraldehyd zuerst von Cervello<sup>3)</sup> geprüft. Lokal bewirkt es auf der Zunge Brennen, die Gewebe werden gereizt (Magenschleimhaut, subcutanes Bindegewebe). Bei Fröschen tritt schon nach 0,025 g eine Betäubung, nach 0,05—0,1 g eine vollkommene zentrale Narkose mit Aufhebung der Reflexe und Verlangsamung der Atembewegungen auf. Der Betäubung geht keine merkbare Erregung voran; das Herz schlägt auch in tiefster Narkose mit fast unverminderter Schlagzahl und Stärke fort. Bei mittelschweren Kaninchen von etwa 1,5 kg rufen 2—3 g per os in Wasser gelöst eine 6—7 Stunden lange Narkose hervor. Auch hier konnte ein Erregungsstadium nicht bemerkt werden. 5 g sind bei einem 1,5 kg schweren Tier tödlich. Während der Narkose nehmen die Atembewegungen an Zahl ab. Kurz nach dem Aufwachen ist der Gang taumelnd, bald erlangen aber die Tiere ihre alte Sicherheit wieder. Bei Hunden von 3,5—8 kg sind Gaben von 5—10 g per os wirksam, 5 g im Sinne einer leichten Betäubung, höhere Gaben im Sinne eines tiefen, stundenlang anhaltenden Schlafes. Erregungszustände und Erbrechen fehlen. Die Atmung zeigt eine geringe Verlangsamung, wie sie auch im physiologischen Schlaf vorkommt. Bei tödlichen Gaben tritt der Tod ohne Krämpfe durch Atmungslähmung ein. Die Reflexe werden bei Hunden erst nach tödlichen Gaben aufgehoben. Besondere Versuche zeigten, daß der Paraldehyd in hypnotischen Gaben den Blutdruck nicht senkt. Das isolierte Herz des Frosches am Williamsschen Apparat weist keine Schädigung auf, außer wenn ganz ungewöhnlich hohe Konzentrationen zur Durchströmung benutzt werden. Nach v. Schroeder<sup>4)</sup> besitzt Paraldehyd in Gaben von 2 g eine deutlich ausgesprochene diuretische Wirkung, die die Coffeindiurese wesentlich verstärkt. In engem Zusammenhang damit steht die Beobachtung, daß Paraldehyd die vasokonstringierende Coffeinwirkung auf die Gefäße, besonders der Niere, aufhebt, eine Wirkung, die wohl allen Narkotica der Alkoholreihe gemeinsam ist. Nach Quinquaud<sup>5)</sup> sinkt nach intravenöser Einverleibung des Paraldehyds

<sup>1)</sup> Neu, Psychiatr. Wochenschr. 1900, Nr. 18; zit. n. C. Bachem, Unsere Schlafmittel Berlin 1909.

<sup>2)</sup> Menz, Die Heilk. 1900, Nr. 11; zit. n. C. Bachem, Unsere Schlafmittel Berlin. 1909.

<sup>3)</sup> V. Cervello, Arch. f. exp. Pathol. u. Pharmacol. 16, 265. 1883.

<sup>4)</sup> W. v. Schroeder, Arch. f. exp. Pathol. u. Pharmacol. 24, 85. 1888.

<sup>5)</sup> Ch. E. Quinquaud, Compt. rend. de la soc. de biol. 1884, S. 142; 146.

(8 ccm) die Körpertemperatur des Hundes ziemlich erheblich ab, und die Kohlensäureausscheidung wird vermindert. Bei der Einatmung von Paraldehyddämpfen soll sich angeblich Methämoglobin bilden, und auch im Blut in vitro soll die Methämoglobinbildung stattfinden. Auch Fröhner gibt an, daß bei Pferden nach mittleren Gaben, die noch keine Hypnose bedingen, Methämoglobinämie auftritt. Courdray<sup>1)</sup> hat jedoch in besonders darauf gerichteten Versuchen diese Beobachtungen nicht bestätigen können. Hering<sup>2)</sup> zeigt, daß die Phlorrhizindiabetes durch Paraldehyd verstärkt wird.

Beim Menschen sind Gaben von 2—5 g hypnotisch wirksam. Die Toxizität des Paraldehyds ist hier außerordentlich gering, da selbst Gaben von 10—12 g nur langdauernden, tiefen Schlaf bei guter Atmung und kaum verändertem Kreislauf hervorrufen [Maier<sup>3)</sup>]. Aber selbst Gaben von 50 g wurden nach Raimann<sup>4)</sup> ohne ernsthafte Schädigung vertragen. Die Schlafdauer betrug 14—19 Stunden.

Besondere Erwähnung verdient die Ausscheidung des Paraldehyds aus dem Tierkörper. Sie erfolgt zu einem erheblichen Teil durch die Lungen, so daß tagelang die Ausatemungsluft einen eigentümlichen, für den Patienten und die Umgebung lästigen Geruch annimmt. Ein Teil wird auch wahrscheinlich durch die Haut ausgeschieden, und eine kleine Menge verläßt den Körper als Paraldehyd mit dem Harn, und ein weiterer Teil wird möglicherweise verbrannt.

Ein Einfluß auf die Verdauungsfermente scheint dem Paraldehyd nicht zuzukommen, da nach Cramer<sup>5)</sup> weder das diastatische Ferment des Speichels, noch das Pepsin eine Schädigung erfahren, vorausgesetzt, daß nicht hohe Konzentrationen angewendet werden. Das Trypsinferment allerdings ist etwas empfindlicher, denn die Fibrinverdauung durch Pankreassaft wird durch Paraldehyd deutlich verzögert.

## Gruppe des Sulfonals.

**Sulfonal, Trional, Tetronal.** Diese Hypnotica aus der Gruppe der Disulfone haben sehr ähnliche Wirkungen; sie unterscheiden sich eigentlich nur in quantitativer Beziehung voneinander. Von Baumann<sup>6)</sup> hergestellt, wurden sie von Kast<sup>6)</sup> klinisch und experimentell untersucht. Die chemischen und physikalischen Eigenschaften sind folgende:

**Sulfonal**, Diäthylsulfondimethylmethan von der Formel  $\begin{array}{c} \text{CH}_3 \\ \diagup \\ \text{C} \\ \diagdown \\ \text{CH}_3 \end{array} \begin{array}{l} \text{SO}_2 \cdot \text{C}_2\text{H}_5 \\ \text{SO}_2 \cdot \text{C}_2\text{H}_5 \end{array}$ , farb-, geruch- und geschmacklose Krystalltafeln und Plättchen, Schmelzpunkt 125—126° in Wasser im Verhältnis von 1:500 löslich. In siedendem Wasser erfolgt die Lösung im Verhältnis von 1:15, bei Körpertemperatur beträgt die Löslichkeit 1:170. In Alkohol und Fetten ist Sulfonal gut löslich, der Teilungskoeffizient in Öl: Wasser beträgt 1,1, die Lösungen reagieren neutral.

**Trional**, Methylsulfonal, Diäthylsulfonmethylläthylmethan von der Formel  $\begin{array}{c} \text{C}_2\text{H}_5 \\ \diagup \\ \text{C} \\ \diagdown \\ \text{CH}_3 \end{array} \begin{array}{l} \text{SO}_2 \cdot \text{C}_2\text{H}_5 \\ \text{SO}_2 \cdot \text{C}_2\text{H}_5 \end{array}$ , farblose, glänzende, geruchlose Krystalltafeln, Schmelzpunkt 85°, in Wasser im Verhältnis von 1:320 zu einer bitter schmeckenden

<sup>1)</sup> P. Courdray, Thèse de Paris 1884.

<sup>2)</sup> F. Hering, Beiträge zur Physiologie 1, 22. 1914.

<sup>3)</sup> G. Maier, Berl. klin. Wochenschr. 1911, S. 176.

<sup>4)</sup> F. Raimann, Wien klin. Wochenschr. 1899, S. 305.

<sup>5)</sup> A. Cramer, Therap. Monatsh. 1888, S. 359.

<sup>6)</sup> E. Baumann u. A. Kast, Zeitschr. f. physiol. Chem. 14, 52. 1889.

Flüssigkeit von neutraler Reaktion löslich, in Alkohol, Äther und Fetten gut löslich. Teilungskoeffizient in Öl:Wasser 4,5.

**Tetronal**, Diäthylsulfondiäthylmethan, von der Formel  $\begin{array}{c} \text{C}_2\text{H}_5 \\ \text{C}_2\text{H}_5 \end{array} \text{C} \begin{array}{l} \diagup \text{SO}_2\text{C}_2\text{H}_5 \\ \diagdown \text{SO}_2\text{C}_2\text{H}_5 \end{array}$ , weiße, glänzende Krystallplättchen, Schmelzpunkt 85°, geruchlos, in Wasser im Verhältnis von 1:450, gut in Alkohol, Äther und Fetten löslich. Teilungskoeffizient für Öl:Wasser beträgt 4,0.

Baumann und Kast hatten angenommen, daß die Äthylgruppen der genannten Hypnotica im Organismus abgespalten würden und diese die hypnotische bzw. narkotische Wirkung hervorbrächten. Diese Ansicht besteht jedoch, wie spätere Untersuchungen ergeben haben, nicht zu Recht. Zwar ist die Wirkung des Trionals etwas stärker als die des Sulfonals, aber die des Tetronals ist eher geringer als die des Trionals, obwohl es noch eine Äthylgruppe mehr enthält [Diehl<sup>1)</sup>]. Im einzelnen verhalten sich die drei Disulfone wie folgt:

**Wirkung auf das Nervensystem.** Kaulquappen werden in Lösungen dieser Narkotica träger, matter, das Gleichgewicht ist gestört, Seitenlage tritt auf. Schließlich werden die Tiere regungslos, sind gelähmt und reagieren schlecht auf schmerzhaft Reize. Diehl, der auch Versuche bei Fröschen anstellte, die sich in den Giftlösungen befanden (subcutane Einverleibung ist wegen der schlechten Wasserlöslichkeit schwierig), konnte im wesentlichen das gleiche Wirkungsbild wie bei den Kaulquappen beobachten. Bei einem Teil der Frösche traten nach Trional und Tetronal Krämpfe und Zuckungen in den Gliedmaßen auf. Die Erregbarkeit der motorischen und sensiblen Nerven wird nicht geändert. Die Muskelkurve der betäubten Frösche zeigt keine Abweichung vom regelrechten Verhalten. Die Reflexerregbarkeit des Rückenmarks wird vermindert. Horvath<sup>2)</sup> beobachtete vor dem Eintritt der Betäubung ein Stadium gesteigerter Reflexerregbarkeit.

Bei Kaninchen, denen die Hypnotica per os einverleibt wurden, treten zunächst Motilitätsstörungen in den hinteren Extremitäten auf, die unter dem Bilde einer Ataxie bald auch die vorderen Gliedmaßen ergreifen. Das Tier hält sich infolge dessen nur schwer aufrecht, schwankt und fällt um. Schließlich tritt ein Zustand auf, der dem physiologischen Schlaf vergleichbar ist. Daneben lassen sich Krämpfe klonischen und tonischen Charakters beobachten [Vanderlinden und De Buck<sup>3)</sup>]. Beim Meerschweinchen sind die Krämpfe mehr betont als beim Kaninchen, während sie beim Hund in den Hintergrund treten und manchmal überhaupt nicht zu beobachten sind. Beim Hunde tritt sehr bald nach einem Stadium der Ataxie ein regelrechter ruhiger, mehrstündiger Schlaf ein. Nach Ablauf desselben sind die Tiere zunächst noch etwas unsicher in ihren Bewegungen, werden aber bald munter und zeigen keine Spur über Nachwirkungen. [Kast<sup>4)</sup>.] Die Wirkungen des Sulfonals wurden von Mairet<sup>5)</sup> mit etwa gleichem Ergebnis auch bei Affen und Katzen untersucht.

Beim Menschen tritt etwa 2 Stunden nach Einnahme des Sulfonals, etwas schneller nach Einnahme von Trional Schläfrigkeit ein, die aber besonders am Tage überwunden werden kann. Jedoch auch am Tage läßt sich verhältnismäßig leicht Schlaf als Nachmittagsschlaf von 4—5 Stunden Dauer erzielen.

<sup>1)</sup> D. Diehl, Inaug.-Diss. Marburg 1894.

<sup>2)</sup> M. Horvath, Ungar. Arch. f. klin. Med. 1892. S. 273.

<sup>3)</sup> O. Vanderlinden u. D. De Buck, Arch. intern. d. Pharmacod. et d. Thér. 1, 431. 1895.

<sup>4)</sup> A. Kast, Berl. klin. Wochenschr. 1888. S. 247.

<sup>5)</sup> H. Mairet, Phil. Times 1889. H. 4.



Bei Schlaflosigkeit auf nervöser Basis ist fast immer Schlaf hervorzurufen möglich. Die Einwirkungen des Trionals auf die feineren psychischen Vorgänge hat Haenel<sup>1)</sup> untersucht. Die Arbeit des Rechnens und Lernens ist verlangsamt, die Reaktionszeit bei Wahlreaktionen verlängert, ein Einfluß auf die Assoziationsvorgänge, auf die ergographische Kurve und die Wiederholungsgeschwindigkeit beim Lernen ist nicht zu beobachten. Trional beeinträchtigt nach Ansicht des Verfassers die Auffassung und erschwert die zentrale Auslösung koordinierter Bewegungen. Eine Erleichterung und Beschleunigung psychischer Tätigkeiten war nicht nachweisbar, da zwischen größeren und kleineren Gaben des Trionals kein durchgreifender Unterschied vorhanden ist. Eine Nachwirkung bis zum nächstfolgenden Abend ließ sich selbst nach kleinen Gaben feststellen. Die schlafmachende Wirkung wird durch diese Versuche erklärlich gemacht.

Bei hypnotischen Gaben ließ sich weder am Tier noch am Menschen (Kast, l. c., Matthes<sup>2)</sup> u. a.) eine Störung des Herzens und des Kreislaufs beobachten. Bei höheren Gaben kommt es zunächst zu einer Beschleunigung und alsdann zu einer Verlangsamung des Pulses, die aber, wie Horvath (l. c.) gezeigt hat, nicht auf eine Reizung des Vagus zurückzuführen ist. Blutdruck und Atmung werden durch toxische Gaben geschädigt, indem ersterer sinkt und letztere sich stark verlangsamt. Die Körpertemperatur fällt, wie nach allen narkotischen Giften in passender Menge, ab, nach therapeutischen Gaben bleibt sie im allgemeinen auch unbehelligt. Die Verdauung wird nach den Versuchen von Gordon<sup>3)</sup> durch Sulfonal nur bei erheblichen Gaben geschädigt. Bei der einmaligen Verabreichung hypnotischer Gaben bleibt sie fast immer unbeeinflusst. Die fermentative Wirkung des Speichels und des Magensaftes in vitro wird durch Sulfonal ebensowenig wie die Pankreasverdauung verzögert. Zu dem gleichen Ergebnis, nämlich daß Sulfonal die Magenverdauung nicht schädigt, ja sogar etwas beschleunigen könne, kommt Schiele<sup>4)</sup> auf Grund von Versuchen am Menschen in vivo. Für Trional liegen ähnliche Versuche von Böttiger<sup>5)</sup> am Menschen vor.

Die Untersuchungen des Stoffwechsels ergaben, daß bei Tieren (Kaninchen) mittlere Gaben keine merkbaren Wirkungen ausüben. Eine geringe Vermehrung des Harnstickstoffs und der Chloride ist zwar festzustellen (Gordon, Vanderlinden und De Buck l. c.), aber diese Veränderungen lassen sich ungezwungen durch eine vermehrte Diurese erklären, die nach nicht toxischen Gaben einzutreten pflegt. Da jedoch die spontane Nahrungsaufnahme der Kaninchen unter dem Einfluß der drei Disulfone geringer wird, so ergibt sich daraus ein Körpergewichtsverlust, der auf die Inanition und nicht auf eine schädliche Stoffwechselwirkung der Hypnotica zurückzuführen ist. Zu gleichem Ergebnis kommt Smith und Baumann<sup>6)</sup> bei ihren Versuchen am Hund und Schaumann<sup>7)</sup> in Versuchen am Menschen. In einem gewissen Gegensatz dazu steht die Angabe von Hahn<sup>8)</sup>, der bei einer Hündin, die mit 550 g Fleisch und 86 g Fett im Stickstoffgleichgewicht war, nach Eingabe von 3,0 g Sulfonal eine vermehrte Stickstoffausscheidung fand. Auch die Chloride

<sup>1)</sup> H. Haenel, Kraepelins Psycholog. Arb. 2, 326. 1897.

<sup>2)</sup> M. Matthes, Zentralbl. f. inn. Med. 1898, Nr. 40.

<sup>3)</sup> J. Gordon, Brit. med. Journ. 1889, II, S. 115; 1890, S. 710.

<sup>4)</sup> O. Schiele, Inaug.-Diss. Erlangen 1891.

<sup>5)</sup> A. Böttiger, Berl. klin. Wochenschr. 1892, Nr. 42, zit. nach Gieseler, H., Inaug.-Diss. Halle, 1896.

<sup>6)</sup> W. J. Smith u. E. Baumann, Therap. Monatsh. 1888, S. 506.

<sup>7)</sup> C. Schaumann, Therap. Monatsh. 1894, S. 383.

<sup>8)</sup> M. Hahn, Virchows Arch. f. path. Anat. 125, 182. 1891.

waren an der Mehrausscheidung beteiligt. Hahn schließt zunächst daraus, daß das Sulfonal den Stickstoffwechsel schädlich beeinflusse. Bei einer zweiten Sulfonalgabe von 2,5 g war aber bei der gleichen Hündin keine Mehrausscheidung von Stickstoff festzustellen. Es ist wahrscheinlich, daß, wie es Vanderlinden und De Buck annehmen, die vermehrte Diurese, die auch Hahn beobachtete, bei der ersten Sulfonalgabe nur eine Ausschwemmung des Stickstoffes verursachte.

Auch die Schwefelausscheidung ist nach den Versuchen von Smith (l. c.) nur insoweit vermehrt, als Schwefel in dem molekularen Aufbau des Sulfonals enthalten ist. Ebenso ist die Phosphorsäuremenge nicht vergrößert, eher etwas vermindert, wie Gieseler (l. c.) am Menschen festgestellt hat. Eine besondere Bedeutung hat die Ausscheidung des Ammoniaks, da seine Vermehrung im Urin auf eine Säuerung des Organismus schließen läßt. Kast und Baumann (l. c.), sowie Smith, ferner Vanderlinden und De Buck hatten angenommen, daß nach Einnahme der Disulfone Äthylsulfosäure entstehe. Da aber die  $\text{NH}_3$ -Ausscheidung nach Trional nicht vermehrt ist, so glaubt Gieseler die Ansicht von der Entstehung einer sauren Verbindung im Organismus ablehnen zu müssen. Immerhin muß hervorgehoben werden, daß eine stark saure Reaktion des Urins bei Vergiftungen mit Sulfonal und Trional von mehreren Beobachtern ausdrücklich erwähnt wird [E. Schultze<sup>1)</sup>], die natürlich mit der vermeintlichen Entstehung der Äthylsulfosäure nicht ohne weiteres in Zusammenhang gebracht werden kann.

Während in vitro nach Dittrich<sup>2)</sup> bei Sulfonalzusatz das Hämoglobin der roten Blutkörperchen in Methämoglobin umgewandelt wird, sind im strömenden Blut nach einer einmaligen therapeutisch zulässigen Gabe erhebliche Veränderungen nicht festgestellt worden. So konnte Kast mikroskopisch keine Veränderung der Erythrocyten wahrnehmen. Vanderlinden und De Buck stellten bei ihren Tierversuchen eine Verminderung des spezifischen Gewichtes und der Erythrocytenzahl fest und schlossen deshalb auf eine Hydrämie des Blutes, die durch Einströmen von Lymphe in das Blut bedingt ist. Die Zahl der Leukocyten schien jedoch in etwas höherem Grade als es der Blutverdünnung entsprechen konnte, unmittelbar nach Eingabe der Sulfone abzunehmen und darauf wieder sogar über das regelrechte Maß hinaus zuzunehmen. Diese Hyperleukocytose war besonders durch die Vermehrung der mononucleären Zellen bedingt. Die Angabe der eben genannten Untersucher, daß die Alkalescenz des Blutes unter der Einwirkung der Disulfone vermindert sei, wird von Mayser<sup>3)</sup> experimentell widerlegt, da selbst nach hohen Gaben von Trional eine Verminderung des Kohlensäuregehaltes im arteriellen Blut nicht vorhanden ist.

Von der Wirkung der Disulfone auf die Drüsentätigkeit ist der Einfluß auf die Nieren im Sinne einer Vermehrung der Diurese schon erwähnt worden. Sie tritt im Tierexperiment nur nach mittleren Gaben auf und ist wohl am besten durch die von Vanderlinden und De Buck (l. c.) festgestellte Hydrämie zu erklären. Dieselben Forscher konnten auch eine Verminderung der Schweißdrüsentätigkeit feststellen, was sie auf eine Lähmung fördernder Nervenzentren im Rückenmark zurückzuführen geneigt sind. Auch beim Menschen ist die Einschränkung der Schweißbildung nach Sulfonal gesehen worden [Bötttrich<sup>4)</sup>].

<sup>1)</sup> E. Schultze, Dtsch. med. Wochenschr. 1894, S. 152.

<sup>2)</sup> P. Dittrich, Arch. f. exp. Pathol. u. Pharmacol. 29, 273. 1892.

<sup>3)</sup> H. Mayser, Dtsch. med. Wochenschr. 1896, S. 135.

<sup>4)</sup> Bötttrich, Therap. Monatsh. 1889, S. 123.

Wie vielen Hypnoticis fehlt auch dem Sulfonal, Trional und Tetronal nicht die **kumulative Wirkung** [z. B. Mackintosh<sup>1)</sup>]. Am stärksten ist sie beim Sulfonal ausgeprägt, da dessen **Ausscheidung** sehr langsam vor sich geht und nach Goldstein<sup>2)</sup> nach 1 g Sulfonal erst am vierten Tage beendet ist. Wenn also das Sulfonal an mehreren aufeinanderfolgenden Tagen gegeben wird, so stößt die neue Gabe immer wieder auf Reste der vorhergehenden. Auch **Gewöhnung** ist beobachtet worden; hier scheint das Trional unter den genannten Körpern an erster Stelle zu stehen.

**Das Verhalten der Disulfone im Organismus** ist anscheinend nicht ganz gleichartig. Ein kleiner Teil des eingenommenen Sulfonals und Tetronals erscheint unverändert im Urin wieder [Smith<sup>3)</sup>]. Nach Einnahme von Trional läßt sich unverändertes Trional überhaupt nicht nachweisen [Morro<sup>4)</sup>], wenn es nicht in toxischen Gaben verabreicht wird. Ein anderer größerer Anteil der Disulfone soll nach den Angaben dieses Forschers im veränderten Zustand, und zwar nach Abspaltung der Alkoholradikale als Äthylsulfosäure durch die Nieren ausgeschieden werden. Es gelang aber nicht, diesen Körper aus dem Urin darzustellen, und auch die Angaben Gieselers und Mayers (l. c.) sprechen nicht sehr zu Gunsten der Bildung einer sauren Verbindung.

Die **Resorption** des Sulfonals vom Magen aus geht langsam vor sich. Noch zwei Stunden nach der Eingabe ist es in geringer Menge im Magen des Hundes nachzuweisen, nach sechs Stunden ist es aber aus dem Magen verschwunden. [Kast<sup>5)</sup>].

**Nebenwirkungen** wurden nach einmaliger Darreichung mäßiger Gaben — anfangs wurden zu große verabfolgt — eigentlich nicht allzu häufig beobachtet. Erst bei längerer Einverleibung traten besonders bei Frauen eine Reihe unerwünschter Erscheinungen als Zeichen einer **chronischen Intoxikation** auf [vgl. Bachem<sup>6)</sup>]: Mattigkeit, Schläfrigkeit, sensible und motorische Lähmungen, Ataxie und Kopfschmerzen. Von seiten des Magendarmkanals wurden Erbrechen und vor allem Obstipation, seltener Durchfälle beobachtet. Im Harn traten unter Umständen Eiweiß und Zylinder als Ausdruck einer Nierenschädigung auf. Von seiten der Haut werden Exantheme beobachtet [Wolters<sup>7)</sup>]. Vor allem ist das Erscheinen eines eigenartigen Farbstoffes, des Hämatoporphyrins, im Urin mit Recht ein gefürchtetes Symptom. Immer werden gleichzeitig Obstipation und andere Erscheinungen von seiten des Verdauungskanals berichtet, so daß der Eindruck entsteht, daß hier ein Zusammenhang vorhanden ist. Bemerkenswert ist, daß auch kleine Gaben der Disulfone, 0,5—1,5 g, wenn sie nur längere Zeit gegeben werden, beim Menschen Hämatoporphyrinurie hervorrufen können. Der Urin sieht in dicker Schicht bei auffallendem Licht dunkelrot, manchmal fast schwärzlich aus, in dünner Schicht erscheint er braunrot. Ellinger und Riesser<sup>8)</sup> behaupten, daß der nach Sulfonalgebrauch auftretende Farbstoff nicht vollkommen identisch ist mit dem bei angeborener Hämatoporphyrinurie, da es sich durch den Schmelzpunkt von ihm unterscheidet.

Experimentell läßt sich die Hämatoporphyrinurie bei Hunden, Katzen, Mäusen und Meerschweinchen nicht hervorrufen, bei Kaninchen gelingt dies

<sup>1)</sup> Mackintosh, The Lancet 1910, Nr. 4506.

<sup>2)</sup> Goldstein, Dtsch. med. Wochenschr. 1892, Nr. 43.

<sup>3)</sup> W. Smith, Zeitschr. f. physiol. Chem. 7, 1. 1892.

<sup>4)</sup> W. Morro, Dtsch. med. Wochenschr. 1894, S. 672.

<sup>5)</sup> A. Kast, Ther. Monatsh. 1888, S. 316.

<sup>6)</sup> C. Bachem, Unsere Schlafmittel, Berlin 1909.

<sup>7)</sup> M. Wolters, Therap. Monatsh. 1895, S. 656.

<sup>8)</sup> A. Ellinger u. O. Riesser, Ztschr. f. physiol. Chem. 98, 1. 1916.



aber verhältnismäßig leicht durch chronische Eingabe von Sulfonal und Tetronal, schwieriger nach Trional [Neubauer<sup>1)</sup>, Lafont und Portes<sup>2)</sup> u. a.]. Über die Herkunft des Hämatoporphyrins aus dem roten Blutfarbstoff können kaum Zweifel bestehen. Das Erscheinen dieses Farbstoffes würde also für eine Schädigung der Erythrocyten durch die Disulfone sprechen. In der Tat hat Bonanni<sup>3)</sup> Erythrocyten mit basischen Körnchen ähnlich wie bei chronischer Bleivergiftung nachweisen können. Auch Hoppe - Seyler<sup>4)</sup> kommt bei einem Vergiftungsfall auf Grund des Befundes einer Polycholie zu der Schlußfolgerung, daß die Erythrocyten durch das Sulfonal in erhöhtem Maße zugrunde gegangen seien. Eine Reihe von Forschern scheinen auch eine Leberschädigung für das Auftreten der Hämatoporphyrinurie verantwortlich zu machen [Grynfeldt und Lafont<sup>5)</sup>, Hoppe-Seyler (l. c.) u. a.]. Als Ausdruck der Leberschädigung wurde von Rolleston<sup>6)</sup> und Gaultier<sup>7)</sup> Urobilinurie beobachtet. Bemerkenswert ist, daß in vitro das Hämatoporphyrin von der Leber sulfonalvergifteter Tiere ebenso zerstört werden kann wie der Vergleichstiere. Wenn, wie aus diesem kurzen Ab-

Tabelle 8.

Tierart	Sulfonal		Trional		Tetronal		Autor
	Narkotische Gabe	Tödliche Gabe	Narkotische Gabe	Tödliche Gabe	Narkotische Gabe	Tödliche Gabe	
Kaulquappen	g Mol. im Lit. 0,2% = 0,0088 0,14% = 0,0062	g Mol. im Lit. 1,5% = 0,0067	—	—	—	—	Overton Diehl
Frosch	Tiere in den Giftlösungen. Gleiche Konzentration wie bei Kaulquappen.		—	—	—	—	Diehl
Meerschweinchen*) per os	—	8,5 g pro kg	—	1,2 g pro kg	—	0,9 g pro kg	Vanderlinden u. De Buck
Kaninchen*) per os	—	3,0 g pro kg	—	0,7-1,0 g pro kg	—	0,5-0,6 g pro kg	Vanderlinden u. De Buck
			0,02-0,025 g pro kg		0,02-0,025 g pro kg		Raimondi u. Mariottini
Hund per os	0,33 g pro kg	—	0,33 pro kg	—	0,29 g pro kg	—	Baumann u. Kast
Katze per os	0,4—0,5 g im ganzen	—	—	—	—	—	Mairet
Affe per os	0,4—0,5 g im ganzen	—	—	—	—	—	Mairet
Mensch	0,5—1,0 g im ganzen	—	—	—	—	—	Kast
		100,0 g im ganzen		< 16,0 g im ganzen			Bachem

\*) Tod innerhalb von 24 Stunden.

<sup>1)</sup> O. Neubauer, Arch. f. exp. Pathol. u. Pharmakol. **43**, 456. 1900.

<sup>2)</sup> R. Lafont u. F. Portes, Compt. rend. d. soc. d. l. soc. d. biol. **85**, 293. 1921.

<sup>3)</sup> A. Bonanni, Il Policlinico **15**, 334. 1907.

<sup>4)</sup> Hoppe - Seyler, Münch. med. Wochenschr. 1897, S. 126.

<sup>5)</sup> E. Grynfeldt u. R. Lafont, Compt. rend. d. soc. d. l. soc. d. biol. **85**, 292, 406. 1921.

<sup>6)</sup> H. D. Rolleston, Transact. of the clinical soc. **30**. 1898.

<sup>7)</sup> R. Gaultier, Caillaud u. Tomovici, Bull. gén. d. Thérap. **160**, 861. 1910.

riß hervorgeht, die Ursachen der Hämatorporphyrinurie noch nicht geklärt sind, so kann doch andererseits kein Zweifel bestehen, daß sie durch die Sulfone selbst hervorgerufen wird, die wahrscheinlich zunächst die roten Blutkörperchen schädigen und bei bestehender Obstipation und gleichzeitiger Schädigung von Leber und Niere die Entstehung des Farbstoffs bedingen. Gegenteilige Ansichten hat Binda<sup>1)</sup> und zum Teil auch Bonanni (l. c.) ausgesprochen. Für den therapeutischen Gebrauch der Sulfone hat sich infolgedessen, um die Intoxikation zu vermeiden, die Regel ergeben, den Urin dauernd zu beobachten und dann die Präparate nicht jeden Tag und nicht längere Zeit zu verabfolgen.

Pathologisch - anatomisch konnten, besonders bei längerer Darreichung der Disulfone Veränderungen der Organe festgestellt werden. Es werden Nierenschädigungen, die in ausgedehnter Nekrose der Zellen der Tubuli contorti bestehen, beschrieben, während die Glomeruli kaum Veränderungen aufweisen. Ferner sind schwere Schädigungen der Leber, Nekrosen der Zellen usw. beobachtet worden. Auch Veränderungen der Herzmuskulatur ließen sich gelegentlich feststellen [Stern<sup>2)</sup>, Marthen<sup>3)</sup>, Dietrich<sup>4)</sup>, Grynfeldt und Lafont<sup>5)</sup>].

### Gruppe des Veronals.

**Veronal:** Acidum diäthylbarbituricum, Diäthylbarbitursäure, Diäthylmalonylharnstoff, farblose, durchscheinende Krystallplättchen von der Formel  $\text{C}_2\text{H}_5\text{C}(\text{CO} \cdot \text{NH})_2\text{CO}$ , Mol.-Gew. 184. Veronal ist geruchlos und schmeckt schwach bitter. Wasserlöslichkeit 1 : 170 bei 15° und 1 : 17 im kochenden Wasser, leicht löslich in Weingeist, Äther, Chloroform und Natronlauge. Die wässrige Lösung rötet Lackmuspapier. Schmelzpunkt 190—191°. Teilungskoeffizient in Öl : Wasser beträgt 0,06. Der Fäulnis widersteht es nicht lange [Panzer<sup>6)</sup>]. Bei der Lösung in Alkalien entsteht ein Salz, das auf 1 Molekül der Säure 1 Äquivalent der betreffenden Base enthält. Besonders schön kristallisiert das Natriumsalz, das als Medinal in den Handel kommt.

Eine **Wirkung auf Eiweißsubstanzen und Enzyme** ist nicht bekannt. Bakterien werden nach Kléist<sup>7)</sup> selbst durch eine Konzentration von 0,45% Veronal in Peptonwasser bei 24stündiger Einwirkung in der Entwicklung nicht gehemmt. Zum Versuche wurde *Bac. prodigiosus* und *pyoceaneus*, *subtilis* und *acidi lactici*, sowie *Staphylococcus pyog. aureus* verwendet. Eine örtliche Wirkung in Gestalt einer Reizung kommt dem Veronal nicht zu [Winternitz<sup>8)</sup>].

Die **Resorption** geht verhältnismäßig schnell vom Magen und Unterhautzellgewebe aus vonstatten, bei subcutaner Applikation allerdings nur, wenn es gelöst eingeführt wird (Kleist). Selbst nach Aufnahme großer Gaben per os läßt sich nach Bachem<sup>9)</sup> nach 6 Stunden nur noch ein ganz geringer Bruchteil des Veronals im Magen des Hundes nachweisen. Die Resorption des Veronalnatriums vom Unterhautzellgewebe ist jedoch geringer und geht langsamer vor sich als bei Aufnahme per os. Die Geschwindigkeit der Resorption wird daraus

<sup>1)</sup> P. Binda, Arch. f. farmacol. speriment. e soc. aff. **31**, 184. 1921.

<sup>2)</sup> R. Stern, Dtsch. med. Wochenschr. 1894. S. 221.

<sup>3)</sup> G. Marthen, Münch. med. Wochenschr. 1895, S. 422.

<sup>4)</sup> D. Dietrich, Therap. Monatsh. 1900, S. 220.

<sup>5)</sup> E. Grynfeldt u. R. Lafont, Compt. rend. d. soc. d. l'acad. d. soc. **173**, 257. 1921.

<sup>6)</sup> Th. Panzer, Vierteljahrsschr. f. gerichtl. Med. **36**, 3. F., 311. 1908.

<sup>7)</sup> P. Kleist, Therap. d. Gegenwart 1904, S. 354.

<sup>8)</sup> H. Winternitz, Münch. med. Wochenschr. 1908, S. 2599.

<sup>9)</sup> C. Bachem, Arch. f. exp. Pathol. u. Pharmakol. **63**, 228. 1910.

geschlossen, daß bereits  $\frac{1}{2}$  Stunde nach Aufnahme des Hypnoticums die Wirkung beginnt. Bei Einführung des Veronalnatriums in den Magen wird das Salz durch die Salzsäure gespalten und erst durch die Alkaleszenz des Darmes wieder in das leicht lösliche Natriumsalz übergeführt. Daraus ergibt sich für die Resorption, daß es ziemlich gleichgültig ist, ob Veronal selbst oder das Veronalnatrium verabfolgt wird (Winternitz l. c.).

Die **Ausscheidung** setzt sehr bald ein, zieht sich aber, wie Kleist (l. c.) betont, lange hin. Sie erfolgt ausschließlich durch den Urin. Mattisson<sup>1)</sup> konnte bei akuten Vergiftungen am Menschen die Ausscheidung 9—12 Tage verfolgen. Beim Hunde lassen sich 3 Tage nach einmaliger Darreichung des Veronals noch geringe Mengen im Urin nachweisen (Bachem l. c.). Nach Eingabe von je 1 g Veronal an 4 aufeinander folgenden Tagen konnten beim Menschen etwa 70% der verabreichten Menge in unverändertem Zustande aus dem Urin wiedergewonnen werden [Fischer und v. Mering<sup>2)</sup>]. Fischer und Hoppe<sup>3)</sup> untersuchten alsdann die Ausscheidungsbedingungen des auf verschiedenen Wegen beigebrachten Veronalnatriums. Bei Eingabe per klysma wurde am ersten Tage etwa  $\frac{1}{3}$ , im ganzen etwa 75% der eingeführten Menge durch die Nieren ausgeschieden. Bei Aufnahme per os war die Ausscheidung etwas größer, namentlich am ersten Tage, und die höchsten Zahlen wurden nach subcutaner Injektion beobachtet. Bei fortgesetzter Darreichung kleiner Gaben (0,3 g) war die Ausscheidung nach den ersten vier Tagen ziemlich gleich und der eingeführten Menge entsprechend. Bei größeren Gaben wurden unter Umständen recht beträchtliche Mengen im Organismus zurückbehalten. Auch Hofmann<sup>4)</sup> fand in Tierversuchen (Hund) bei 50 tägiger Darreichung die Größe der Ausscheidung, die ausschließlich durch die Nieren erfolgte, zu etwa 70%. Bachem (l. c.) stellte durch Versuche am Hunde fest, daß kleine Gaben des Veronals nach subcutaner Zufuhr zu etwa 90% unverändert mit dem Harn ausgeschieden werden. Die Ausscheidungsgröße nach höheren Gaben erreicht aber nur 45—50% der eingeführten Menge. Im Kot lassen sich nur Spuren nachweisen. Ein Teil des Veronals wird also wahrscheinlicherweise im Körper zerstört.

Über das **Schicksal** des Veronals im Tierkörper, soweit es nicht unverändert ausgeschieden wird, weiß man nur, daß es eine große Affinität zum Gehirn hat, da es sich bei Eintritt des Schlafes zu 0,016% in diesem nachweisen läßt (Bachem l. c.). In anderen Organen: Magen, Darm, Milz, Niere ist es beim Hund drei Tage nach Eingabe und bei einem an Veronalvergiftung Verstorbenen nur in äußerst geringer Menge zu finden (Frerichs<sup>5)</sup>, Bachem l. c.). Bei großen Gaben wird es wahrscheinlich zu 40—50% zerstört (Bachem).

Ein Einfluß des Veronals auf das strömende Blut ist nicht anzunehmen, da Kleist auch eine Wirkung auf die Erythrocyten in vitro vermißte. Mit dem Einfluß auf das Nervensystem haben sich naturgemäß eine ganze Reihe von Forschern beschäftigt. Kleist sah bei Fröschen, *R. esculenta*, auf Veronal eine zentrale Lähmung eintreten, die zunächst das Gehirn und dann absteigend das Rückenmark erfaßte. Ein Einfluß auf das periphere Nervensystem und die Muskulatur war bei den vollkommen gelähmten Tieren nicht festzustellen. Roemer<sup>6)</sup> beobachtete bei Fröschen nach Gaben von 0,25—2,0 g pro kg Tier

<sup>1)</sup> K. Mattisson, Nord. Med. Arkiv 47, 1. 1914.

<sup>2)</sup> E. Fischer u. J. v. Mering, Therap. d. Gegenw. 1904, S. 145.

<sup>3)</sup> Ph. Fischer u. J. Hoppe, Münch. med. Wochenschr. 1909, S. 1429.

<sup>4)</sup> A. Hofmann, Inaug.-Diss. Gießen 1906.

<sup>5)</sup> G. u. H. Frerichs, Arch. f. Pharmazie 244, 86. 1906.

<sup>6)</sup> C. Roemer, Arch. f. Pathol. u. Pharmakol. 66, 241. 1911.



Rückenlage, die bei kleineren Gaben nach 10—50 Minuten, bei größeren nach 3—8 Minuten auftrat. Zugleich schwindet der Augenreflex fast vollkommen. Die Muskulatur ist schlaff, die Atmung wird oberflächlich, oft aussetzend und stoßweise. Die Reflexe schwinden ohne vorherige Steigerung. Völlige Reflexlosigkeit kommt bei Gaben von 1,25 g an zustande. Die Tiere, die nicht die tödliche Gabe erhalten haben, erholen sich nach 6—10 Stunden. Römer bestätigt also im allgemeinen die Beobachtungen Kleists, nur fand er eine größere tödliche Gabe, nämlich 1,5—1,6g, an Stelle von 1,0g. Zuckungen, die auch Kleist feststellte, hält Roemer für intendierte Bewegungen der noch nicht völlig gelähmten Tiere.

Am Kaninchen stellt sich je nach der Gabengröße schneller oder langsamer Paresse der hinteren Gliedmaßen ein, infolge deren das aufgeregte, wie betrunken erscheinende Tier mit dem Hinterteil hin und her schwankt. Die Reflexe sind zunächst noch unvermindert oder nur leicht herabgesetzt. Im weiteren Verlauf legt sich das Tier auf die Seite, auf schmerzhaft Reize wird der Versuch unternommen, sich aufzurichten, was aber nicht gelingt. Das Tier reagiert dann mit Schreien, Tretbewegungen oder mit Zittern des ganzen Körpers. Die Reflexe erlöschen auch jetzt noch nicht vollkommen. Bald treten auch tonische und klonische Krämpfe und Muskelflimmern auf (Gröber<sup>1</sup>), Roemer, Kleist).

Bei Katzen ist das Vergiftungsbild im allgemeinen ähnlich. Hier wechseln unter Umständen Zeiten der Aufgeregtheit und Krämpfe mit Schlaf ab. Tritt keine Erholung ein, so vermehren sich die krampfartigen Erscheinungen, alsdann schwinden die Reflexe und unter Abfall der Temperatur tritt nach Tagen der Tod ein. Am Hunde wird zwar anfänglich auch ein Rauschstadium beobachtet; sehr bald aber weicht dieses einem tiefen, langdauernden Schlaf, wie die Versuche von Fischer und Mering<sup>2</sup>) zeigen, die die ersten Tierversuche angestellt haben. Berent<sup>3</sup>), Raschkow<sup>4</sup>) und Kleist (l. c.) beobachteten im ganzen die gleichen Erscheinungen. Anfangs und beim Abklingen der Wirkungen lassen sich die Tiere durch Anrufen zeitweise aus dem Schlafe aufwecken, auf der Höhe der Wirkung ist dies nicht möglich. Beim Menschen tritt die schlafmachende Wirkung nach etwa  $\frac{1}{2}$ —1 Stunde ein und dauert ungefähr 7—8 Stunden (Fischer und v. Mering u. a.). Die peripheren Nerven und Muskeln zeigen, wie Kleist nachwies, während der Wirkung des Veronals am ganzen Tier keine Veränderung. Wird aber das Veronal in Lösung (Na-Salz) in die Nähe eines Nerven injiziert, so scheint die Erregbarkeit und Leitfähigkeit zu leiden (Winternitz, l. c.).

Die Wirkungen auf den Kreislauf wurden sehr genau am Tier von Jacobj und Roemer<sup>5</sup>) untersucht. Sie fanden beim Frosch eine Verlangsamung des Pulses und ein starkes Absinken des Blutdrucks (0,1—0,2 g Veronal pro kg Tier). Versuche am isolierten Herzen zeigten, daß eine Schädigung desselben erst durch Konzentrationen (1%) erzielt werden können, die im ganzen Tier überhaupt nie zustande kommen, so daß die Blutdrucksenkung sicher nicht durch eine primäre Herzschiädigung hervorgerufen wird. Weitere Versuche bewiesen, daß das Absinken des Blutdrucks durch eine Gefäßerweiterung bedingt ist, die zum Teil von einer Lähmung des vasomotorischen Zentrums, zum Teil von einer Wirkung auf die Gefäße selbst abhängig ist. Der Angriffspunkt des Veronals

<sup>1</sup>) A. Gröber, Biochem. Zeitschr. 31, 1. 1911.

<sup>2</sup>) E. Fischer u. J. v. Mering, Therap. d. Gegenw. 1903, S. 97.

<sup>3</sup>) W. Berent, Therap. Monatsh. 1903, S. 279.

<sup>4</sup>) Raschkow, Wien. klin. Rundsch. 1903, S. 744, zit. nach C. Roemer (l. c.)

<sup>5</sup>) C. Jacobj u. C. Roemer, Arch. f. exp. Pathol. u. Pharmacol. 66, 261. 1911.

soll nach den Untersuchungen Jacobj's in dem kontraktile Elemente der Kapillaren oder kleinsten Arterien liegen. Die Wirkung des Veronals in gerade hypnotischen Gaben auf den Kreislauf ist jedoch, wie die Versuche von Kleist am Warmblüter und die Beobachtungen am Menschen ergaben [Steinitz<sup>1)</sup>, Kobert<sup>2)</sup>, Pfeiffer<sup>3)</sup>, v. Kaan<sup>4)</sup>, Labougle<sup>5)</sup>] nicht erheblich. Erst in toxischen Gaben werden Veränderungen des Kreislaufs sichtbar. Immerhin scheint das Veronal doch manchmal auch in therapeutischen Gaben nicht gänzlich eine Wirkung auf den Kreislauf vermissen zu lassen [Siegfried<sup>6)</sup>].

Die **Atmung** wird im Anfang der Veronalwirkung tiefer, ohne daß die Frequenz wesentlich geändert erscheint (0,1 g pro kg Tier bei Kaninchen), so daß das Minutenvolumen vergrößert wird. Bei größeren Gaben nehmen aber Tiefe des einzelnen Atemzugs und Frequenz ab, so daß das Atemvolumen bis auf  $\frac{1}{4}$ , ja sogar bis auf  $\frac{1}{10}$  sinken kann. Diese Erscheinungen dürften, trotz gegenteiliger Ansichten Jacobj's, der die Atemschädigung als zum größten Teil sekundär von einer Capillargiftwirkung bedingt auffaßt, zum mindesten teilweise von einer Einwirkung des Hypnoticums auf das Atemzentrum abhängen; denn nach den Versuchen am Menschen von Winternitz (l. c.) ist der Kohlensäurereiz während der Veronalwirkung weniger wirksam als vor der Darreichung. Die Kohlensäurespannung der Alveolarluft ist, wie auch die Versuche Beckmanns<sup>7)</sup> zeigten, vergrößert.

Von sonstigen Wirkungen ist noch die Beeinflussung des **Stoffwechsels** von Wichtigkeit. Nach den Angaben Trautmanns<sup>8)</sup> sinkt beim Menschen (Selbstversuch) nach Einnahme von 1 g Veronal 1—2 mal täglich die N-Ausscheidung von 17,8 g täglich im Durchschnitt auf 16,8 g. Es kommt also zu einer Eiweißsparung, die vielleicht sekundär durch die größere Muskelruhe unter der Einwirkung des Veronals bedingt ist. Jedenfalls tritt eine Schädigung des Stoffwechsels nicht zutage. Zu demselben Ergebnis kommt Kleist bei seinen Tierversuchen, und Hofmann (l. c.) ist sogar der Ansicht, daß die Ernährung günstig beeinflusst werde.

Die **Drüsentätigkeit** der Schleim- und Tränendrüsen wird durch Veronal erhöht, was Jacobj auf eine Erweiterung der Gefäße bezieht. Die Nierensekretion ist unter Einwirkung des Hypnoticums bedeutend vermehrt. Kleist, der die vermehrte Diurese wohl zuerst am Tier genauer verfolgte, bezieht sie auf eine bessere Durchblutung der Niere. An dem isolierten Organ konnte er nämlich bei Durchspülung mit Veronallösungen eine Erweiterung der Nierengefäße feststellen. Auch am Menschen liegen Beobachtungen vor, die für eine vermehrte Harnabsonderung sprechen (vgl. Bachem, Kleist l. c.).

Die **Schweißdrüsentätigkeit**, besonders wenn sie wie bei Lungentuberkulose erhöht ist, wird durch Veronal wie durch andere Hypnotica (vgl. Sulfonal) vermindert [Ulrici<sup>9)</sup>], was vielleicht auf eine Lähmung übergeordneter Zentren im Rückenmark zurückgeführt werden kann.

Die **Eigenwärme** der Tiere sinkt schon nach kleinen Gaben um einige Zehngrade ab (Kleist, Hofmann, Jacobj u. a.). Bei hohen Gaben kann der

<sup>1)</sup> E. Steinitz, Therap. d. Gegenw. 1908, S. 203.

<sup>2)</sup> R. Kobert, Lehrbuch d. Intoxikationen II, Stuttgart 1906, S. 963.

<sup>3)</sup> Pfeiffer, Dtsch. med. Wochenschr. 1904, S. 740.

<sup>4)</sup> H. v. Kaan, Therap. Monatsh. 1904, S. 458.

<sup>5)</sup> P. Labougle, Thèse de Lyon 1905.

<sup>6)</sup> C. Siegfried, Inaug.-Diss. Leipzig 1913.

<sup>7)</sup> K. Beckmann, Dtsch. Arch. f. klin. Med. 117, 418. 1915.

<sup>8)</sup> K. Trautmann, Inaug.-Diss. Halle 1903.

<sup>9)</sup> H. Ulrici, Therap. Monatsh. 1904, S. 614.

Temperaturabfall recht erhebliche Grade erreichen. 3—3½ Stunden nach Eingabe des Veronals ist bei Kaninchen, Meerschweinchen, Hunden die Temperatur bisweilen um 6° C gesunken und nach tödlichen Gaben sinkt die Körpertemperatur des Kaninchens bis auf 28° C ab. Auch am Tiere mit Erhöhung der Eigenwärme durch Wärmestich ließ sich eine Erniedrigung der Temperaturkurve beobachten (Jacobj). Daß auch beim Menschen große Veronalgaben, die allerdings das therapeutisch zulässige Maß überschreiten, Temperaturabfall um mehrere Grade hervorrufen, hat Umber<sup>1)</sup> beobachtet. Die Wirkung auf die Eigenwärme läßt sich durch verschiedene Einflüsse erklären: Einschränkung des Stoffwechsels, verhältnismäßige Muskelruhe, unter der Einwirkung des Veronals, eine Erweiterung der Hautgefäße [Hofmann, Köhler<sup>2)</sup>] im Verein mit einer lähmenden Wirkung auf die Wärmезentren werden als Ursache des Temperaturabfalls verantwortlich gemacht.

Bei der akuten Vergiftung am Menschen sind die charakteristischen Symptome: Coma, träge oder fehlende Reaktionen, manchmal stecknadelkopfgroße Pupillen, Fehlen des Cornealreflexes, Cyanose, schlaffe Muskulatur, Schädigung des Kreislaufs, Atemstillstand, im wesentlichen die gleichen wie im Tierversuch [Held<sup>3)</sup>, Steinitz, Ehrlich<sup>4)</sup>]. Topp<sup>5)</sup> berichtet nach Einnahme von 0,75 g über eine schwere Nierenschädigung mit Blut und Zylindern im Urin. Margerie<sup>6)</sup> über auffallende Temperaturschwankungen und Glykosurie. Häufig werden leichte nervöse Erscheinungen, wie Taumeln, Benommenheit auch nach nicht übermäßig großen Gaben gesehen. Gelegentlich sind auch, wie auch nach Sulfonal und anderen Schlafmitteln, Hauterscheinungen: Erythem, pemphigus-ähnliche Blasen zu verzeichnen (Held l. c. u. a.). Auch der Magendarmkanal kann in Mitleidenschaft gezogen werden, indem Übelkeit, Erbrechen, Obstipation, aber auch Durchfälle auftreten. Die tödliche Gabe wird verschieden angegeben. 4,5 bis 5,0 g können tödlich wirken, in anderen Fällen wurden 8 g und mehr vertragen (Steinitz).

Die langsame Ausscheidung des Veronals kann zweifellos zu einer Kumulation führen, sobald eine neue Gabe bei noch nicht vollendeter Ausscheidung erreicht wird. Besonders der Befund Bache m's, daß bei fortgesetzter Darreichung großer Gaben die Menge des ausgeschiedenen Veronals nicht zunimmt, machen die kumulative Wirkung verständlich. Glaser<sup>7)</sup> hat nach fortgesetztem Gebrauch kleiner Gaben ein Krankheitsbild sich entwickeln sehen, das durch Erscheinungen seitens des Zentralnervensystems, besonders des Kleinhirns und des Vestibularapparates charakterisiert war. Auch Dobrschansky<sup>8)</sup> berichtet über chronische Veronalvergiftung die sich bei einer Patientin mit Dementia praecox entwickelte, als sechs Monate lang 0,5 g Veronal täglich gegeben worden waren. Körpergewichtsverlust, eine immer stärker werdende Anämie und das Auftreten von Hämatorporphyrin wie nach Sulfonalvergiftung waren die hervorstechendsten Erscheinungen. Andererseits wird auch über Angewöhnung berichtet (Berent). Laudenheimer<sup>9)</sup> veröffentlichte einen Fall, in dem innerhalb von zwei Monaten 250 g, also durchschnittlich mehr als 4 g Veronal täglich

<sup>1)</sup> Umber, Med. Klinik 1906, S. 1254.

<sup>2)</sup> Köhler, zit. n. C. Jacobj u. C. Roemer, l. c.

<sup>3)</sup> P. T. Held, Zentralbl. f. Nervenheilk. u. Psychiatr. 1904, S. 369.

<sup>4)</sup> F. Ehrlich, Münch. med. Wochenschr. 1906, S. 559.

<sup>5)</sup> R. Topp, Therap. Monatsh. 1907, S. 163.

<sup>6)</sup> E. Margerie, Inaug. Diss. Erlangen 1911.

<sup>7)</sup> O. Glaser, Wien. klin. Wochenschr. 27, 1400. 1914.

<sup>8)</sup> M. Dobrschansky, Wien. med. Presse 1906, S. 2150.

<sup>9)</sup> R. Laudenheimer, Therap. d. Gegenw. 1904, S. 47.



genommen wurden. Beim Aussetzen des dauernd gegebenen Veronals beobachtete Schneider<sup>1)</sup> auch Abstinenzerscheinungen, die sich durch Delirien äußerten. Über den Mechanismus der Gewöhnung liegen keine experimentellen Angaben vor, nur soviel ist sicher, daß die Gewöhnung anders zustande kommt als bei Morphindarreichung (Bachem).

**Proponal:** Dipropylmalonylharnstoff, Dipropylbarbitursäure von der Formel  $\begin{matrix} \text{C}_3\text{H}_7 \\ \text{C}_3\text{H}_7 \end{matrix} \text{C} \begin{matrix} \diagup \text{CO} \cdot \text{NH} \\ \diagdown \text{CO} \cdot \text{NH} \end{matrix} \text{CO}$ , farblose, schwach bitter schmeckende Kristalle, Schmelzpunkt  $145^\circ$ , schwer löslich in Wasser (1 : 1640 in kaltem, 1 : 70 in heißem Wasser), gut löslich in Fetten und organischen Lösungsmitteln.

Proponal besitzt die gleichen Wirkungen wie Veronal, bedingt unter Umständen auch die gleichen Vergiftungserscheinungen und unterscheidet sich von ihm eigentlich nur durch die Gabengröße. Nach Strassner<sup>2)</sup> ist es doppelt so wirksam wie Veronal. Die Dosis letalis berechnet sich nach den Versuchen von Wunderer<sup>3)</sup> beim Hund auf 0,1—0,2 g pro kg Tier. Die allgemeinen Erscheinungen bei experimenteller Vergiftung sind: Kurzdauernde Erregung, schwere Ataxie, Taumeln, klonische Zuckungen, Koma, Atemlähmung. Auch beim Menschen erwies es sich als doppelt so stark wirksam als das Veronal. Die hypnotisch wirksamen Gaben sind nach Fischer und v. Mering<sup>4)</sup> beim Menschen 0,15—0,5 g, nach Lilienfeld<sup>5)</sup> 0,25—0,3 (am besten in warmen Getränken zu nehmen).

**Luminal:** Phenyläthylmalonylharnstoff, Phenyläthylbarbitursäure von der Formel  $\begin{matrix} \text{C}_6\text{H}_5 \\ \text{C}_2\text{H}_5 \end{matrix} \text{C} \begin{matrix} \diagup \text{CO} \cdot \text{NH} \\ \diagdown \text{CO} \cdot \text{NH} \end{matrix} \text{CO}$ , weißes, geruchloses, schwach bitter schmeckendes Kristallpulver, Schmelzpunkt  $173\text{—}174^\circ$ , schlecht in kaltem (1 : 1000), besser in heißem Wasser löslich, gut löslich in organischen Lösungsmitteln, auch Fetten und Ölen oder in Wasser bei Zusatz von Alkali (auch Natronbicarbonat), wobei sich das leicht lösliche Natriumsalz bildet. Diese Lösungen sind so schwach alkalisch, daß sie auch subcutan verabfolgt werden können, doch müssen sie immer frisch bereitet werden, da sie sich nur wenige Tage halten [Juliusburger<sup>6)</sup>]. Bei innerer Darreichung bietet das Natriumsalz keine Vorzüge.

Die Wirkungen sind die gleichen wie die des Veronals, doch ist die Gabengröße geringer (Impens<sup>7)</sup>). Beim Frosch ist die Gabe, die gerade Betäubung herbeiführt, 0,13 g pro kg Tier des Natriumsalzes. Bei der Katze ruft 0,03 g pro kg Tier Schlaf hervor, in dem die Reflexe nicht aufgehoben sind. Der Blutdruck wird beim Warmblüter durch geringe Gaben nicht beeinflusst, nach großen tritt starker Abfall ein. Das isolierte Froschherz zeigt bei Durchströmung mit 0,05% Luminallösung eine Verlangsamung der Schlagfolge und Verkleinerung des Pulsvolumens. Die Blutdrucksenkung ist also vielleicht zum Teil auf eine geringe Schädigung des Herzens, im wesentlichen aber auf eine Lähmung der vasomotorischen Zentren zurückzuführen. Letale Gaben bedingen Atemlähmung, während das Herz noch kräftig weiterschlägt. Kleinere Gaben, die schon Schlaf

<sup>1)</sup> K. Schneider, Allg. Zeitschr. f. Psychiatr. 72, 87. 1915.

<sup>2)</sup> H. Strassner, Inaug. Diss. Rostock 1907.

<sup>3)</sup> W. Wunderer, Wiener med. Presse 1908, S. 1197.

<sup>4)</sup> E. Fischer u. J. v. Mering, Berl. Klinik 1905, S. 1327.

<sup>5)</sup> A. Lilienfeld, Berl. klin. Wochenschr. 1908, S. 286.

<sup>6)</sup> O. Juliusburger, Berl. klin. Wochenschr. 1912, Nr. 20.

<sup>7)</sup> E. Impens, Dtsch. med. Wochenschr. 1912, S. 945.

hervorrufen, verlangsamen beim Warmblüter die Atmung, bewirken aber eine Vertiefung des einzelnen Atemzuges, so daß das Atemvolumen anfangs wenig geändert ist, nach großen Gaben aber stark vermindert erscheint. Der Sauerstoffverbrauch wird unter Luminalwirkung geringer, die Oxydationen im Tierkörper nehmen ab. Die Ausscheidung des Luminals erfolgt zu einem sehr erheblichen Teil im unveränderten Zustand durch die Niere, ein kleiner Teil wird wahrscheinlich im Organismus zerstört. Die manchmal bei Veronaldarreichung beobachteten Krampfstände sollen nach Impens der Luminalwirkung fehlen. Symes<sup>1)</sup> konnte bei Katzen nach 0,29 g pro kg Tier eine 3—5 stündige tiefe Narkose hervorrufen, die durch neue Gaben des Luminals bis auf 18 Tage ausgedehnt werden konnte. Die Tiere verhielten sich in der Luminalnarkose wie poikilotherme Organismen. Die Gaben, die beim Menschen Hypnose hervorrufen, betragen 0,2—0,3 g per os, der Schlaf tritt  $\frac{1}{2}$ —1 Stunde nach der Verabreichung ein. Subcutan können ohne Schädigung 0,4 g des Natriumsalzes gegeben werden [Geißler<sup>2)</sup>]. Die Vergiftungserscheinungen, die z. B. nach zweimal 0,6 g Luminal, im Abstand von einer Stunde gegeben, auftraten, bestanden nach Zimmermann<sup>3)</sup> in Erbrechen, Schwindel, Sehstörungen, schwankendem Gang und gingen erst nach sechs Tagen zurück. Nach längerer Darreichung des Luminals (4 Wochen lang täglich 0,1 g) beobachtete Haug<sup>4)</sup> Benommenheit, Fieber, blutig-schleimige Durchfälle und ein scharlachartiges Exanthem. Hauterscheinungen (Luminaldermatitis) wurden auch von Curschmann<sup>5)</sup> festgestellt.

**Dial:** Diallylbarbitursäure von der Formel 
$$\begin{array}{c} \text{C}_3\text{H}_5 > \text{C} < \begin{array}{l} \text{CO} \cdot \text{NH} \\ \text{CO} \cdot \text{NH} \end{array} > \text{CO}, \text{ wei\ss e} \\ \text{C}_3\text{H}_5 > \text{C} < \end{array}$$
 glänzende Plättchen, Schmelzpunkt 170—171°, schwer in kaltem, leichter in heißem Wasser löslich, leicht löslich in Alkohol, Äther und Fetten. Geschmack leicht bitter, Teilungskoeffizient in Öl : Wasser 0,76.

Nach den Untersuchungen von Castaldi<sup>6)</sup> bewirkt das Dial bei Fröschen und Kaninchen ziemlich rasch einen Schlaf ohne posthypnotische Erscheinungen. Die Gaben sind kleiner als bei den anderen Barbitursäurederivaten. Bei Kaninchen sind 0,01—0,026 g pro kg Tier intravenös bereits tödlich. Blutdrucksenkung mit Pulsverlangsamung werden nach einigermaßen größeren Gaben beobachtet. Außerdem tritt beim Menschen rasch Gewöhnung ein. Tiffeneau<sup>7)</sup> stellte die Gabe, die beim Hunde tiefen Schlaf hervorruft, mit 0,03 g pro kg intravenös fest. Nach 10—15 Minuten war Schlaf eingetreten. Beim Menschen ist die wirksame Gabe 0,05—0,3 g per os. Müller<sup>8)</sup> berichtet über Vergiftungen am Menschen durch 2,4 g, die darin besteht, das nach kürzerer oder längerer Unruhe tiefer reaktionsloser Schlaf eintritt und die Pupillen weit werden. Die Reflexfähigkeit verschwindet schließlich, und es kann zu Gefäßlähmung kommen. Auch klonische Zuckungen, Ataxie sind beobachtet worden.

<sup>1)</sup> W. L. Symes, Journ. of physiol. 49, 126. 1915.

<sup>2)</sup> W. Geißler, Münch. med. Wochenschr. 1912, S. 922.

<sup>3)</sup> W. Zimmermann, Therap. Monatsh. 1920, S. 79.

<sup>4)</sup> W. Haug, Münch. med. Wochenschr. 1919, S. 1494.

<sup>5)</sup> H. Curschmann, Therap. Monatsh. 1917, S. 148.

<sup>6)</sup> L. Castaldi, Arch. d. farmac. 19, 289. 1915, zit. n. Therap. Monatsh. 1915, S. 454.

<sup>7)</sup> Tiffeneau, Compt. rend. d. l. soc. d. biol. 84, 540. 1921.

<sup>8)</sup> A. Müller, Schweiz. med. Wochenschr. 50, 973. 1920.

Anmerkung: Dialacetin ist eine Kombination der Diallylbarbitursäure und des Acetaminophenolallyläther, ein Phenacetin, in dem die Äthylgruppe durch die Allylgruppe ersetzt ist. Dieses soll nach den Angaben Uhlmanns (F. Schweiz. med. Wochenschr. 1920, S. 171) stark hypnotische Eigenschaften besitzen.

Tabelle 9.

Tierart	Veronal		Autor	Proponal		Autor	Luminal		Autor	Narkotische Gabe	Dial	Tödliche Gabe	Autor
	Narkotische Gabe	Tödliche Gabe		Narkot. Gabe	Tödliche Gabe		Narkotische Gabe	Tödliche Gabe					
Kaulquappen	0,6 %	0,8 %	Grönberg	—	—	—	0,13 g pro kg	0,5 g pro kg	Impens	—	—	—	—
	0,18—0,2 g pro kg	1,0—1,6 g pro kg	Grönberg, Roemer, Kleist	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
Kaninchen	0,1 g pro kg	0,4 g pro kg	Grönberg	Im allgemeinen 1/2 von Veronal	—	—	0,08 g pro kg	0,175 g pro kg	Impens	—	0,01-0,026 Gramm pro kg	—	Castaldi
	0,12 g pro kg per os	—	Kleist			—	—	—	—	—	—	—	—
Hund	—	0,35—0,45 g pro kg per os, subcutan	Gröber, Roemer, Bachem	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
	0,15—0,25 g pro kg	—	Fischer u. v. Mering, Berent	—	0,1—0,2 g pro kg	Wunderer	0,04-0,05 g pro kg	0,15 g pro kg	Impens	0,03 g p. kg intra-venös tief. Schlaf	—	—	—
Katze	0,015 g p. kg	0,03—0,35 g pro kg	Gröber, Roemer	—	—	—	0,03 g pro kg	0,125 g pro kg	Impens	—	—	—	—
Mensch	0,3—0,5 g per os	—	Fischer u. v. Mering	0,15-0,2	—	—	0,05—0,5	10 g	Hajek	0,05-0,3 g	—	—	—



Die Angaben der Fabrik, daß Dial im Organismus schneller zerlegt und vollständiger ausgeschieden würde als Veronal und infolgedessen vor diesem Vorzüge habe, sind nach den Untersuchungen des Beirates der amerikanischen Ärztegesellschaft nicht zutreffend. Es ist doppelt so giftig als Veronal und zuweilen giftiger als Chloralhydrat<sup>1)</sup>.

Nirvanol: Phenyläthylhydantoin von der Formel

$$\begin{array}{c} \text{C}_6\text{H}_5 \\ \diagdown \\ \text{C} \begin{array}{l} \diagup \text{CO} \text{ NH} \\ \diagdown \text{NH} \text{ CO} \end{array} \\ \diagup \\ \text{C}_2\text{H}_5 \end{array}$$

schneeweiße, lange, geschmack- und geruchlose Nadeln vom Schmelzpunkt 197°, leicht löslich in organischen Lösungsmitteln, schwer löslich in Wasser. Das bitter schmeckende Natriumsalz ist in Wasser leicht löslich. Die Lösung wird durch die Kohlensäure der Luft zersetzt und läßt das freie Phenyläthylhydantoin ausfallen.

Nach den Untersuchungen Straub<sup>2)</sup> werden Kaulquappen in gesättigten wässrigen Lösungen in tiefe Narkose versetzt, die durch giftfreie Lösung reversibel gestaltet werden kann. Grönberg<sup>3)</sup> stellte die niedrigste Konzentration, die bei Kaulquappen Betäubung hervorruft, mit 0,05%, die tödliche Konzentration mit 0,07% fest. Beim Frosch war die Dosis efficax 0,05 g pro kg, die tödliche 0,1 g. Beim Kaninchen bewirkt 0,2 g pro kg Tier intravenös und subcutan, sowie per os einen Schlaf, der durch Reize nicht ohne weiteres unterbrochen werden kann. Reflexe sind trotz der großen Schlaftiefe erhalten. Die gerade wirksame Dosis für Kaninchen ist nach Grönberg 0,15 g pro kg, die tödliche 0,2 g. Beim Hunde verursacht 0,1 g pro kg Tier einen 20 stündigen Schlaf, dem eine sedative Nachwirkung von 24 Stunden Dauer folgt. 0,17 g pro kg Tier ruft eine zwei Tage anhaltende Narkose ohne schädliche Nebenerscheinungen und Nachwirkungen hervor. Lokale Reizerscheinungen fehlen, der Blutdruck wird durch hypnotische Gaben nicht beeinflusst, bei fortdauernder Zufuhr tritt der Tod durch Lähmung des Atemzentrums ein. Aber selbst nach diesen letalen Gaben ist eine akute Herzschädigung nicht vorhanden. Die Körpertemperatur des Kaninchens wird durch 0,1 g pro kg subcutan noch deutlich erniedrigt. Beim Menschen sind die wirksamen Gaben 0,25—1,0 g. Die Wirkungsweise bietet nichts Besonderes dar. Auffällig sind die vielfach vorgekommenen Vergiftungen: Golliner<sup>4)</sup> sah nach 5—6 g Nirvanol auf einmal genommen, mehrtägigen Schlaf, Herz- und Gefäßschwäche, jedoch ohne dauernde Schädigung. Karsten<sup>5)</sup> und Arnold-Larsen<sup>6)</sup> beobachteten Entzündungen der Schleimhäute (Conjunctiva, Rachen) und Exanthem, das ein masernähnliches Aussehen aufwies. (Gaben von 0,5 g ein- bis sechsmal). Brünecken<sup>7)</sup> stellte nach Nirvanol Ödem des Gesichts und Exantheme mit hohem Fieber fest.

Acetylnirvanol stellt eine Essigsäureverbindung des Nirvanols dar, Acetylphenyläthylhydantoin, das die gleiche Schlafwirkung, beziehungsweise Beruhigung wie das Nirvanol ohne dessen Nebenwirkungen auslösen soll. Die Dosis beträgt 0,3—0,9 g pro dosi und 0,6—1,8 g pro die beim Menschen.

Experimentelle Untersuchungen scheinen nicht veröffentlicht zu sein.

<sup>1)</sup> Referiert in Therap. Monatsh. 1919, S. 218.

<sup>2)</sup> W. Straub, in Al. Piotrowski, Münch. med. Wochenschr. 1916, S. 1512.

<sup>3)</sup> F. Grönberg, Acta med. scandinav. 56, 230. 1922.

<sup>4)</sup> Golliner, Dtsch. med. Wochenschr. 1919, S. 76.

<sup>5)</sup> Karsten, Wochenschr. f. d. Therap. d. Aug. 1920, S. 49.

<sup>6)</sup> Arnold-Larsen, Ugeskrift f. Laeger 82, 113. 1920, zit. n. Kongreßzentralbl. ges. inn. Med. 12, 135. 1920.

<sup>7)</sup> Brünecken, Berl. klin. Wochenschr. 1920, S. 324.

# Theorie der Wirkung der Narkotica aus der Alkoholreihe (Theorie der Narkose).

Von

M. Kochmann-Halle a. S.

Mit 1 Textabbildung.

Die Verminderung oder Aufhebung der Reaktionsfähigkeit (Lähmung) der lebenden Zelle unter Einwirkung chemischer Stoffe nennt man eine Narkose, vorausgesetzt, daß durch eine Konzentrationsverminderung oder Entfernung dieser Stoffe der Lähmungszustand rückgängig (reversibel) gemacht werden kann.

Der Kliniker ist meist geneigt, unter Narkose die reversible Lähmung des zentralen Nervensystems oder bestenfalls der peripheren Nerven und ihrer Endigungen zu verstehen. Vom allgemeinen biologischen Standpunkt aber ist der Begriff Narkose viel weiter zu fassen, und die Narkotisierbarkeit ist ganz allgemein eine Eigenschaft jedes lebenden Substrats<sup>1)</sup>.

Die ersten Versuche, die Narkose unter einheitlichen Gesichtspunkten zusammenzufassen, erstreckten sich naturgemäß darauf, die Hirnnarkose zu erklären. Die Theorien, welche als Ursache der Narkose eine Anämie oder Hyperämie des Gehirns annahmen, sind schon von Claude Bernard<sup>2)</sup> und Binz<sup>3)</sup> als unrichtig erkannt worden. Aber auch die Ansichten von Binz und Wilhelm<sup>4)</sup>, daß der Narkose eine grobe, mikroskopisch schon wahrnehmbare Veränderung in den Hirnzellen, kenntlich durch eine Trübung des Protoplasmas zugrunde liege, ist ebenso als unrichtig und auf technische Mängel der Untersuchungsmethodik zurückführbar erkannt worden, wie die sog. Dendritentheorie von Demoor<sup>5)</sup>, Stefanowska<sup>6)</sup>, Querton<sup>7)</sup> u. a. Sie können infolgedessen hier übergangen werden.

Von den Theorien, die auf experimenteller Grundlage fußen und schon deshalb wichtig und belangreich sind, mögen im folgenden besprochen werden: die Erstickungstheorie Verworn's<sup>8)</sup>, die Lipoidtheorie von H. H. Meyer<sup>9)</sup>

<sup>1)</sup> Eine sehr umfassende Darstellung des gesamten Narkoseproblems hat H. Winterstein in seiner Monographie „Die Narkose“, Berlin 1919, gegeben, die ich für die folgenden Ausführungen nicht selten herangezogen habe.

<sup>2)</sup> Claude Bernard, *Leçons sur les anesthésiques et sur l'asphyxie*. Paris 1875.

<sup>3)</sup> Binz, C., *Archiv f. experim. Pathol. u. Pharmakol.* **6**, 310, 1877; *Vorlesungen über Pharmakologie*, Berlin 1884.

<sup>4)</sup> Wilhelm, L., *Ing.-Diss.* Bonn 1876.

<sup>5)</sup> Demoor, J., *Trav. du laborat. de physiol., Inst. Solvay* **2**, H. 2, 1898.

<sup>6)</sup> Stefanowska, M., *Compt. rend. de la soc. de biol.* **54**, 545, 1902.

<sup>7)</sup> Querton, L., *Trav. du laborat. de physiol., Inst. Solvay* **2**, H. 2, 1898.

<sup>8)</sup> Verworn, M., *Narkose*. Jena 1912.

<sup>9)</sup> Meyer, H. H., *Archiv f. experim. Pathol. u. Pharmakol.* **42**, 109, 1899. *Zusammenfassung der Lipoidtheorie in Meyer und Gottlieb, Experimentelle Pharmakologie*, 5. Aufl. Berlin-Wien 1921.

und E. Overton<sup>1)</sup> und schließlich diejenigen Theorien, die als Permeabilitätstheorien und kolloidchemische zusammengefaßt werden können.

1. Die **Erstickungstheorie** sucht, wie der Name besagt, das Wesen der Narkose in einer Erstickung der Zellen durch das Narkoticum, die aber nicht durch eine rein äußerliche Behinderung des Sauerstoffzutritts zu den Zellen hervorgerufen wird, sondern auf einer Verminderung oder Aufhebung der in den Zellen sich abspielenden Oxydationsvorgänge beruhen soll. Als experimentelle Stütze diene die Beobachtung, daß erstickte Zellen sich bei Gegenwart eines Narkoticums trotz reichlicher Sauerstoffzufuhr nicht erholen [Winterstein<sup>2)</sup>, am ganzen Frosch, Fröhlich<sup>3)</sup> am Froschnerven und Nagai<sup>4)</sup> am Flimmerepithel]. Umgekehrt ist nach den Versuchen von Heaton<sup>5)</sup> am Froschnerven, von Winterstein<sup>6)</sup> am Froschrückenmark und Ishikawa<sup>7)</sup> an Amöben eine Erholung aus der Narkose nur bei Anwesenheit von Sauerstoff möglich, während die Entfernung des Narkoticums bei Gegenwart eines indifferenten Gases die Narkose nicht aufzuheben vermag. Allerdings muß hier schon hervorgehoben werden, daß nach Mathews<sup>8)</sup> eine Erholung des ätherisierten Limulusherzens, bei dem bekanntlich Ganglien, Nerv und Muskel gesondert untersucht werden können, auch in giftfreier Wasserstoffatmosphäre möglich ist.

Eine große Reihe von Versuchen aus dem Laboratorium Verworn's zeigten ferner, daß ein weitgehender Parallelismus zwischen Erstickung und Narkose vorhanden ist (vgl. Winterstein l. c.)\*).

Gegen diese scheinbar recht gut begründete Erstickungstheorie sind jedoch alsbald gewichtige Gegengründe beigebracht worden. Warburg<sup>9)</sup> wies nach, daß Phenylurethan in Konzentrationen, die eine Zell- und Kernteilung befruchteter Seeigeleier unterdrücken, die Oxydationsvorgänge nur wenig vermindert. Und zu ähnlichen Ergebnissen kamen Loeb und Wasteneys<sup>10)</sup>, die gleichfalls in Versuchen an Seeigeleiern fanden, daß Cyankali die Oxydation um zwei Drittel erniedrigen muß, um die Furchung zu verhindern, während die Narkotica Chloralhydrat, Chloroform, Äthylurethan und Alkohol bei gleicher Wirkung auf die Furchungsvorgänge die Oxydation nur wenig beeinflussen. Auch an Fundulusembryonen war nach denselben Forschern eine Lähmung durch KCN erst zu erzielen, wenn der Sauerstoffverbrauch auf  $\frac{1}{14}$  zurückgegangen war, während die Narkose durch Konzentrationen hervorgerufen wurde, die die Oxydationsvorgänge nicht herabsetzten. Ähnliche Ergebnisse wurden auch an einer Medusenart, *Gonionemus*, erzielt und Issékutz<sup>11)</sup> konnte an Kaulquappen

<sup>1)</sup> Overton, E., Studien über die Narkose. Jena 1901.

<sup>2)</sup> Winterstein, H., Arch. f. [Anat. u.] Physiol. **1900**, Suppl., S. 177.

<sup>3)</sup> Fröhlich, Fr. W., Zeitschr. f. allgem. Physiol. **3**, 75, 1904.

<sup>4)</sup> Nagai, H., Zeitschr. f. allgem. Physiol. **5**, 34, 1905.

<sup>5)</sup> Heaton, F. B., Zeitschr. f. allgem. Physiol. **10**, 53, 1910.

<sup>6)</sup> Winterstein, H., Biochem. Zeitschr. **51**, 143; 1913; **61**, 81, 1914.

<sup>7)</sup> Ishikawa, H., Zeitschr. f. allgem. Physiol. **13**, 339, 1912.

<sup>8)</sup> Mathews, A. P., Journal of pharmacol. a. exp. therapeut. **2**, 231, 1910.

<sup>9)</sup> O. Warburg, Zeitschr. f. physiol. Chemie **66**, 305, 1910.

<sup>10)</sup> J. Loeb u. H. Wasteneys, Journ. of biolog. Chem. **14**, 517, 1913.

<sup>11)</sup> B. v. Issekutz, Biochem. Zeitschr. **88**, 219, 1918.

\*) In neuester Zeit hat H. Wieland (Archiv f. experim. Pathol. u. Pharmakol. **92**, 96, 1922) auf Grund experimenteller Versuche die Ansicht ausgesprochen, daß die narkotische Wirkung gewisser betäubender Gase, wie Stickoxydul und Acetylen, durch eine Störung der Sauerstoffaufnahme oder -verwertung durch die Nervenzellen hervorgebracht werde. Er trennt die Gruppe der betäubenden Gase von den echten Narkoticis der Alkoholreihe ab. Aus diesem Grunde wird hier nicht näher auf die Wielandschen Versuche eingegangen, doch sei hervorgehoben, daß die Ansichten Wielands nicht unwidersprochen geblieben sind und von Barth (Versammlung der Naturforscher und Ärzte, Abt. Pharmakol. Leipzig 1922) mit sehr gewichtigen Gründen bekämpft worden sind.



nachweisen, daß Äthylurethan und Alkohol trotz tiefer Narkose eine geringere Verminderung des Sauerstoffverbrauchs bedingt als gewisse Konzentrationen von Cyaniden, bei denen überhaupt keine Lähmung eintritt. Außerdem wurde von Loeb<sup>1)</sup> festgestellt, daß durch das die Oxydation hemmende NaCN die Wirkung der Narkotica am befruchteten Seeigeli gemildert werde, während doch nach der Erstickungstheorie die Wirkung hätte gerade verstärkt werden müssen. Aus der großen Anzahl von Versuchsergebnissen, die gegen die Verwornsche Theorie sprechen, mögen als besonders beweiskräftig noch die von Winterstein<sup>2)</sup> erwähnt werden. Bei Einwirkung von Äthylurethan in narkotisierenden Gaben auf das isolierte Froschrückenmark zeigt sich immer eine erhebliche Herabsetzung des Sauerstoffverbrauches, während Äthylalkohol in zur Narkose ausreichenden Konzentrationen meist eine leichte Steigerung des Sauerstoffverbrauchs hervorruft, der klarste Beweis dafür, daß Erregbarkeit und Oxydationsgeschwindigkeit weitgehend voneinander unabhängig sind. Da Erstickung am isolierten Froschrückenmark eine Ansammlung von Säure bedingt, so müßte eine solche Säuerung auch unter Einwirkung der Narkotica trotz genügender Sauerstoffzufuhr zu beobachten sein; da dies nach Winterstein<sup>3)</sup> durchaus nicht der Fall ist, so kann es sich nach diesen Versuchen bei der Narkose nicht um eine Erstickung handeln. Weiter hat Winterstein<sup>4)</sup> nachgewiesen, daß anoxybiotische Lebensvorgänge (z. B. der Ascariden) durch die Narkotica reversibel gelähmt werden, daß also Narkose eintritt, obwohl der Sauerstoff an den Lebensvorgängen garnicht unmittelbar beteiligt ist [auch Warburg, Wiesel<sup>5)</sup> und Veszi<sup>6)</sup>].

Alle diese Versuchsergebnisse zeigen somit endgültig, daß die Oxydationshemmung, die in der Tat u. U. unter der Einwirkung der Narkotica beobachtet werden kann, nicht die Ursache des Vorganges der Narkose sein kann, sondern vielmehr nur die Folge ist. Damit fallen auch die Theorien von Mansfeld<sup>7)</sup> und Bürker<sup>8)</sup>, von denen der erste annahm, daß den Lipoiden eine große Rolle bei der Sauerstoffversorgung der Zellen zukomme, und die Lipotide unter Einwirkung der Narkotica daran gehindert würden, diese Tätigkeit auszuüben. Bürkers Ansicht geht dahin, daß die in den Lipoiden sich ansammelnden Narkotica den Sauerstoff zu ihrer eigenen Oxydation verbrauchen und somit der Zelle entziehen. Diese Ansichten sind von Höber<sup>9)</sup> und Winterstein (l. c.) mit außerordentlich gewichtigen Gründen widerlegt worden, doch brauchen diese nicht weiter angeführt zu werden, da, wie gesagt, eine Ablehnung der Erstickungstheorie auch diese Auffassungen von Mansfeld und Bürker mit einbegreift.

2. Eine große Bedeutung kommt der **Lipoidtheorie** von Meyer und Overton zu, die allerdings schon gewisse Vorläufer gehabt haben. Bereits im Jahre 1847 haben v. Bibra und Harless<sup>10)</sup> auf die Tatsache aufmerksam gemacht, daß die Narkotica imstande sind, Fette zu lösen. Sie glaubten, daß ein

<sup>1)</sup> J. Loeb, Biochem. Zeitschr. **29**, 80, 1910.

<sup>2)</sup> H. Winterstein, Biochem. Zeitschr. **61**, 81, 1914.

<sup>3)</sup> H. Winterstein, Biochem. Zeitschr. **70**, 130, 1915.

<sup>4)</sup> H. Winterstein, Biochem. Zeitschr. **51**, 143, 1913.

<sup>5)</sup> O. Warburg u. R. Wiesel, Arch. f. d. ges. Physiol. **144**, 465, 1912.

<sup>6)</sup> I. Veszi, Zeitschr. f. allgem. Physiol. **13**, 321, 1912.

<sup>7)</sup> G. Mansfeld, Pflügers Arch. f. d. ges. Physiol. **129**, 69, 1909; **131**, 457, 1910; **143**, 175, 1912.

<sup>8)</sup> K. Bürker, Münch. med. Wochenschr. **1910**, S. 1443.

<sup>9)</sup> R. Höber, Physikalische Chemie der Zellen und Gewebe. 4. Aufl. Leipzig 1914.

<sup>10)</sup> E. v. Bibra u. E. Harless, Die Wirkungen des Schwefeläthers in chemischer und physiologischer Beziehung. Erlangen 1874.

solcher Vorgang auch im Gehirn vor sich gehe und dieses infolgedessen an Fett verarme, welches sich in der Leber anreichere. Hermann<sup>1)</sup> lenkte alsdann die Aufmerksamkeit auf die Tatsache, daß die Narkotica imstande sind, die roten Blutkörperchen zu hämolysieren. Als Ursache dieser Wirkung nahm er die Löslichkeit des Protargons (Cholesterin, Lecithin und Fette usw.) an, das auch im Gehirn einen wesentlichen Bestandteil darstellt. Die Annahme lag infolgedessen nahe, den Angriffspunkt der Narkotica in die Fettsubstanzen des Gehirns zu verlegen, die durch die Narkotica gelöst werden. Es muß hervor gehoben werden, daß diese Ansichten, nach denen die Herauslösung der Fettsubstanzen das Wesen der Narkose sei, bereits von den genannten Forschern selbst als nicht allein in Betracht kommend erkannt wurden. Zum erstenmal aber wurde hier auf die Bedeutung der Lipoide hingewiesen. In der Folge hat Pohl<sup>2)</sup> gezeigt, daß die Lipoidlöslichkeit der Narkotica insofern eine wesentliche Rolle beim Zustandekommen der Narkose spielen müsse, als durch sie eine bestimmte Verteilung im Organismus bedingt sei. Er fand, daß Chloroform in viermal größerer Menge in den Erythrocyten als im Plasma vorhanden sei, weil die Erythrocyten lipoidreich sind, und daß aus demselben Grunde eine Anreicherung im Gehirn stattefinde. Pohl erkannte also, daß den Lipoiden eine maßgebende Bedeutung als Transportmittel der Narkotica zukomme.

Umgekehrt lenkte Richet<sup>3)</sup> und Houdaille<sup>4)</sup> die Aufmerksamkeit auf die Tatsache, daß die Giftigkeit der Narkotica mit Zunahme der Wasserlöslichkeit abnehme. Daß diese Richetsche Regel für eine große Anzahl von Substanzen zutrifft, hat Richet selbst (Äthylalkohol, Äther, Urethan, Paraldehyd, Amylalkohol) Fühner<sup>5)</sup> für Pentan, Hexan, Heptan, Octan und eine Reihe gechlorter Derivate des Methans und Äthans nachgewiesen, auch Redonnet<sup>6)</sup> bestätigt die Richetsche Regel an einer Reihe von Barbitursäurederivaten. Daß auch Ausnahmen von dieser Regel vorhanden sind, hat Dunzelt<sup>7)</sup> gezeigt, da das leicht lösliche Bromalhydrat viel stärker narkotisch wirkt als das schwerlösliche Methylurethan.

Durch die Beobachtungen von v. Bibra und Harless, Hermann und Richet war das Augenmerk darauf gelenkt worden, es könnten die physikalischen Eigenschaften der Narkotica zu den narkotischen Wirkungen in gewissen engen Beziehungen stehen. H. H. Meyer und E. Overton<sup>8)</sup> stellten eine neue Theorie der Narkose auf, die im wesentlichen den beiden Tatsachen der Löslichkeit der Narkotica in den Lipoiden und der Abhängigkeit des Wirkungsgrades von der Wasserlöslichkeit in gleicher Weise gerecht wird. Meyer formuliert dies in folgenden Sätzen:

1. Alle chemisch zunächst indifferenten Stoffe, die für Fett und fettähnliche Körper löslich sind, müssen auf lebendes Protoplasma, sofern sie darin sich verbreiten können, narkotisch wirken.

2. Die Wirkung wird an denjenigen Zellen am ersten und stärksten hervortreten müssen, in deren chemischem Bau jene fettähnlichen Stoffe vorwalten

<sup>1)</sup> L. Hermann, Lehrbuch der experimentellen Toxikologie. Berlin 1874.

<sup>2)</sup> J. Pohl, Archiv f. experim. Pathol. u. Pharmacol. **28**, 239, 1891.

<sup>3)</sup> Ch. Richet, Compt. rend. de la soc. de biol. **54**, 775, 1893.

<sup>4)</sup> G. Houdaille, Thèse de Paris 1893.

<sup>5)</sup> H. Fühner, Biochem. Zeitschr. **115**, 235, 1921.

<sup>6)</sup> Th. Alday-Redonnet, Arch. intern. de pharmacod. et de thér. **25**, 241, 1920.

<sup>7)</sup> W. Dunzelt, Ing.-Diss. Marburg. 1896.

<sup>8)</sup> H. H. Meyer, Archiv f. experim. Pathol. u. Pharmacol. **42**, 109, 1899; F. Baum, Archiv f. experim. Pathol. u. Pharmacol. **42**, 119, 1899; E. Overton, Studien über die Narkose, Jena 1901.

und wohl besonders wesentliche Träger der Zellfunktionen sind: in erster Linie also an den Nervenzellen\*).

3. Die verhältnismäßige Wirkungsstärke solcher Narkotica muß abhängig sein von ihrer mechanischen Affinität zu fettähnlichen Substanzen einerseits, zu den übrigen Körperbestandteilen, d. i. hauptsächlich Wasser andererseits; mithin von dem Teilungskoeffizienten, der ihre Verteilung in einem Gemisch von Wasser und fettähnlichen Substanzen bestimmt.

Als Beweis für den ersten Satz wurden unter H. Meyers Leitung Versuche von Buchholz<sup>1)</sup> ausgeführt, der zeigte, daß Substanzen, die eigentlich gar nicht zu den narkotischen Stoffen gehören, narkotisch wirken, wenn sie fettlöslich sind (Chlorhydrin, Monacetin usw., Glycerinäther, Säureamide), daß sie aber unwirksam sind, wie Formamid, sobald ihnen die Fettlöslichkeit mangelt. Der dritte Satz der Theorie wurde durch die Versuche Baums experimentell gestützt, mit denen die Ergebnisse der Experimentaluntersuchungen Overtons in Übereinstimmung stehen. Der Teilungskoeffizient wurde für Öl/Wasser bestimmt, da Lipoide nur schwer zugänglich sind. Die folgenden Tabellen zeigen, daß in der Tat ein weitgehender Parallelismus zwischen der narkotischen Wirkung oder anders ausgedrückt, der geringsten Konzentration, die bei Kaulquappen einen bestimmten Grad reversibler Lähmung hervorruft, und dem Teilungskoeffizienten besteht.

Tabelle 1.

Substanz	Teilungskoeffizient Öl/Wasser	Schwellenwert der narkotischen Dosis in Mol. p. Liter
Trional . . . . .	4,46	0,0018
Tetronal . . . . .	4,04	0,0013
Butylchloralhydrat . . . . .	1,59	0,0020
Sulfonal . . . . .	1,11	0,0060
Bromalhydrat . . . . .	0,66	0,0020
Triacetin . . . . .	0,30	0,010
Diacetin . . . . .	0,23	0,015
Chloralhydrat . . . . .	0,22	0,020
Äthylurethan . . . . .	0,14	0,040
Monacetin . . . . .	0,06	0,050
Methylurethan . . . . .	0,04	0,40

Es ist ersichtlich, daß in den Leitsätzen H. Meyers zunächst nur die physikalischen Eigenschaften, die ein Narkoticum besitzen muß, definiert sind, sowie die Abhängigkeit der Wirkungsstärke von den physikalischen Bedingungen. Über den Mechanismus der Wirkung selbst findet sich zunächst keine Angabe. Overton führte die narkotische Wirkung auf die Veränderungen der (im übrigen nicht bewiesenen, sondern nur vorausgesetzten) lipoiden Zellhülle (Plasmahaut) zurück, an deren Unverletztheit der regelrechte Ablauf der Zellfunktionen gebunden sei. H. Meyer<sup>2)</sup> nahm später an, daß die Tatsache der Lösung des Narkoticums in den Zelllipoiden die Funktion der Lipoide und da diese wahrscheinlich für die Zellfunktion von Bedeutung seien, auch letztere, aufhebt.

<sup>1)</sup> F. A. Buchholz, Ing.-Diss. Marburg 1895.

<sup>2)</sup> H. H. Meyer, Wiener med. Wochenschr. 1921, Nr. 27 u. 28. Sonderdruck.

\*) Es sei hier bemerkt, daß die graue Substanz 8,5%, die weiße 16% Lipoide auf frische Substanz bezogen, enthält. Frison u. Nicloux, M., Compt. rend. d. l. soc. d. Biol. 62, 1153, 1907. Trotz dessen tritt die narkotische Wirkung am ersten und stärksten an der grauen Hirnrinde ein.



In der Folgezeit wurden von den verschiedensten Forschern eine große Reihe von Untersuchungen angestellt, die zur Stütze der Lipoidtheorie dienten. Ein Teil dieser Untersuchungen beschäftigte sich mit der Verteilung der Narkotica im Organismus, wobei gezeigt wurde, daß, wie es schon Pohl wahrscheinlich machte, die Narkotica sich besonders in den Zellen des Gehirns festlegen und anreichern. Eine solche Verteilung mußte in den Hirnzellen, deren Trockensubstanz zu zwei Dritteln aus Lipoiden besteht [Fränkel<sup>1)</sup>], eine Funktionsstörung hervorrufen.

Jedoch muß hervorgehoben werden, daß nicht alle Forscher zu dem gleichen Ergebnis kamen. Die sehr sorgfältigen Untersuchungen der Schüler Gepperts machen es sehr wahrscheinlich, daß die Inhalationsnarkotica sich in fast allen Organen in gleicher Menge vorfinden (mit Ausnahme der Muskeln), sofern genügend Zeit zur Verfügung steht, daß ein Ausgleich zwischen der Konzentration der Einatemungsluft und den Hirnzellen eintreten kann<sup>2)</sup>. (Siehe Einleitung zu den Inhalationsanästheticis.) Geppert nimmt diesen Ausgleich dann für vollendet an (Absättigung des Organismus für eine bestimmte Konzentration des Inhalationsanästheticums in der Einatemungsluft), wenn Ein- und Ausatemungsluft die gleiche Konzentration an Narkoticum aufweisen.

Mansfeld<sup>3)</sup> und seine Mitarbeiter lieferten durch ihre Untersuchungen weitere Stützen für die Lipoidtheorie. Es wurde festgestellt, wieviel Chloralhydrat und Alkohol sich in je 1 g Hirnschubstanz und 1 g der übrigen Körpersubstanz nach Einverleibung der narkotischen Gaben bei Kaninchen vorfindet. Diesen „physiologischen Teilungskoeffizienten“ stellten die Forscher für Chloralhydrat mit 17,38, für Alkohol mit 0,783 fest, finden ihn also für Chloralhydrat 22 mal größer als für Alkohol. Die narkotischen Gaben, die für Chloralhydrat 19 mal größer waren als die des Alkohols, bewegen sich in der gleichen Größenordnung. Dadurch schien bewiesen zu sein, daß narkotischer Wirkungsgrad und Teilungskoeffizient Hand in Hand gehen.

Des ferneren stellte Mansfeld<sup>4)</sup> fest, daß bei hungernden Tieren manche Narkotica stärker wirken als bei regelrecht ernährten und manche wiederum schwächer. Da bei hungernden Tieren das Gehirngewicht und wahrscheinlich auch der Gehalt an Lipoiden nicht abnimmt, die Fettschubstanzen des übrigen Organismus aber eine Verminderung erfahren, so müssen nach den Ansichten des genannten Forschers die Narkotica mit hohem Teilungskoeffizienten, wie Chloralhydrat, bei inanierten Kaninchen stärker wirken als Narkotica mit kleinem Teilungskoeffizienten wie beispielsweise Alkohol.

Am schlagendsten scheinen jedoch Versuche von H. Meyer<sup>5)</sup> selbst die Lipoidtheorie zu stützen. Es wurde die bei Kaulquappen narkotisch wirksame Konzentration verschiedener Narkotica bei hoher und niederer Temperatur festgestellt und mit den bei diesen Temperaturen gewonnenen Teilungskoeffizienten verglichen. Der Parallelismus zwischen Wirkungsgrad und Teilungskoeffizient ist dabei in der Tat außerordentlich auffallend (s. Tabelle 2).

Zu ähnlichen Ergebnissen kommt Mora<sup>6)</sup> in Versuchen am Froschnerven, indem er bei Anwendung von Alkohol und Chloralhydrat mit steigender Temperatur die narkotische Wirkung zunehmen, bei Anwendung von Salicylamid

<sup>1)</sup> S. Fränkel, Verhandl. d. Kongr. f. inn. Med. 1908 Wiesbaden.

<sup>2)</sup> F. Hölscher, Ing.-Diss. Gießen 1906; A. Guntow, Ing.-Diss. Gießen 1904; u. a.

<sup>3)</sup> G. Mansfeld, Arch. intern. de pharmacod. et de théér. **15**, 467, 1905; **17**, 343, 1907.

<sup>4)</sup> G. Mansfeld u. L. Fejes, Arch. intern. de pharmacod. et de théér. **17**, 347, 1907.

<sup>5)</sup> H. H. Meyer, Archiv f. experim. Pathol. u. Pharmakol. **46**, 338, 1901.

<sup>6)</sup> H. Mora, Pflügers Arch. f. d. ges. Physiol. **171**, 469, 1918.

Tabelle 2.

Substanz	bei 3° C		bei 30—36° C	
	Teilungs- koeffizient	Wirkungs- stärke	Teilungs- koeffizient	Wirkungs- stärke
Salicylamid . . . . .	22,232	1300	14,00	600
Benzamid . . . . .	0,672	500	0,437	200
Monacetin . . . . .	0,099	90	0,066	70
Äthylalkohol . . . . .	0,026	3	0,047	7
Chloralhydrat . . . . .	0,053	50	0,236	250
Aceton . . . . .	0,146	3	0,235	7

und Monacetin abnehmen sah. Allerdings gelangte Unger<sup>1)</sup> insofern zu abweichenden Ergebnissen, als er bei Erhöhung der Temperatur eine Zunahme der Wirkungsstärke nicht nur des Äthylalkohols, sondern auch des Monacetins und des Salicylamids beobachtete.

Mit Hilfe der Lipoidtheorie erklärte Fühner<sup>2)</sup> — und dies zeigt, wie wertvoll sich diese Theorie in heuristischer Beziehung erwiesen hat — seine Versuchsergebnisse mit Äthyl- und Heptylalkohol an Cyclopterus (Fisch) und Convoluta (Wurm). Bei ersterem erwies sich der Heptylalkohol dreimal stärker als bei letzterem, während der Äthylalkohol bei beiden Tieren die gleiche Wirksamkeit entfaltete. Da anzunehmen ist, daß das höherstehende Tier ein größeres und besser entwickeltes Nervensystem besitzt als das phylogenetisch niedriger stehende, so müßte eben der Heptylalkohol infolge seines hohen Teilungskoeffizienten bei Cyclopterus stärker wirken. Auf diese Weise kann der Erklärungsversuch Fühners auch bis zu einem gewissen Grade zur Stütze der Lipoidtheorie herangezogen werden.

Im Umschwung der Zeiten sind aber eine Reihe von Einwänden gegen die Meyer-Overtonsche Theorie vorgebracht worden, die ihre allgemeine Gültigkeit stark zu erschüttern imstande sind. Winterstein<sup>3)</sup> hat diese Einwände zusammengestellt. Er weist zunächst darauf hin, daß Wirkungsstärke und Teilungskoeffizient nur in ganz groben Umrissen ein paralleles Verhalten erkennen lassen. Allerdings hat Meyer selbst schon hervorgehoben, daß dies vielleicht auch gar nicht anders möglich sei, da der Teilungskoeffizient in Öl/Wasser und nicht in Lipoide/Körperflüssigkeiten bestimmt werden könne. Schwerwiegender ist schon der Einwand, daß wahrscheinlich mit Unrecht angenommen wird, daß der Teilungskoeffizient bei allen Konzentrationen des Narkoticums gleich bleibe, was weder für alle Fälle bewiesen sei, noch anzunehmen ist; denn es ist klar, daß ein beschränkt wasserlösliches, aber vollkommen fettlösliches Narkoticum einen um so höheren Teilungskoeffizienten haben muß, je mehr Narkoticum bei seiner Bestimmung verwendet wird. Dies trifft besonders für den Fall zu, daß der Teilungskoeffizient durch Schütteln einer bestimmten Menge des Narkoticums in gleichen Mengen Öl und Wasser bestimmt wird.

Löwe<sup>4)</sup> glaubt auf Grund der von Baum (l. c.) veröffentlichten Zahlen für Sulfonal, Trional und Tetronal schließen zu müssen, daß es sich nicht um einen Lösungsvorgang in den Lipoiden handele, sondern um einen Adsorptionsvorgang. Doch macht Winterstein darauf aufmerksam, daß es für die Lipoidtheorie schließlich gleichgültig sei, ob eine Adsorption oder eine Lösung vorliege.

<sup>1)</sup> R. Unger, Biochem. Zeitschr. **89**, 238, 1918.

<sup>2)</sup> H. Fühner, Zeitschr. f. Biol. **57**, 465, 1912.

<sup>3)</sup> H. Winterstein, Die Narkose. Berlin 1919.

<sup>4)</sup> S. Löwe, Biochem. Zeitschr. **42**, 150, 190, 205, 207, 1912; **57**, 161, 1913.

Nicht viel wesentlicher scheint der Einwand zu sein, daß bei sehr verschiedenem Lipidgehalt verschiedener Substrate die Oxydationsvorgänge durch Äthylurethan, Isobutylurethan und Propylurethan in ziemlich gleichem Ausmaße vermindert würden. Warburg und Usui<sup>1)</sup> hatten gezeigt, daß die genannten Narkotica (Äthylurethan 3 bis 4 Gewichtsprozente, Propylurethan 1 bis 1,5 Gewichtsprozente, Isopropylurethan 0,5 bis 0,7 Gewichtsprozente) die Oxydationen bei Bakterien, Vogelerthrocyten, Leberzellen der Maus und Zentralnervensystems um etwa 40 bis 80% vermindern. Da jedoch, wie Winterstein selbst hervorhebt, die Verminderung oder Aufhebung der Oxydationsvorgänge nicht die Ursache, sondern höchstens die Folge der Narkose sind, so darf m. E. aus der Oxydationsbestimmung kein Schluß auf die narkotischen Vorgänge und die Richtigkeit einer Narkosetheorie gezogen werden.

Auch die Tatsache, daß unter Umständen eine größere Menge des Narkoticums sich in den Organen ansammelt, die nicht die erste Wirkung der Narkotica erkennen lassen — größere Mengen des Chloroforms im Kopfmark und nicht in der zunächst von der Wirkung betroffenen grauen Substanz des Gehirns — und ähnliche Beobachtungen sprechen noch nicht ohne weiteres gegen die Richtigkeit der Lipoidtheorie, denn einmal sagen die Leitsätze H. Meyers gar nichts darüber aus und können mithin den experimentellen Tatsachen nicht widersprechen, und dann wissen wir auch nichts darüber, in welchem Maße und welche Lipoidsubstanzen an der Funktion der Nervenzelle beteiligt sind.

Dagegen scheint mir ein sehr wesentlicher Einwand Wintersteins der zu sein, daß eine ganze Anzahl von Lebensvorgängen [Gärung der lipoidfreien Acetonhefe, Wirksamkeit der Verdauungsfermente<sup>2)</sup>] durch die Narkotica zum reversiblen Stillstand gebracht werden, obwohl das beeinflusste Substrat gar nicht lipoidhaltig ist. Und auch die Tatsache, daß leblose Substrate (Quellung der Fibrinflocke [Kochmann<sup>3)</sup>], Verbrennung der Oxalsäure an Blutkohle [Warburg<sup>4)</sup>], Wasserstoffzersetzung durch kolloidales Platin u. a. m.) durch die Narkotica in derselben gesetzmäßigen Weise beeinflusst werden wie die Vorgänge in den lipoidhaltigen Zellen, spricht gegen die ausschließliche Bedeutung der Lipoide bei dem Vorgang der Narkose.

Ein sehr gewichtiger Einwand gegen die Lipoidtheorie baut sich auf folgenden Überlegungen auf. Die Lipoidtheorie vergleicht die Wirksamkeit der Narkotica mit der Größe des Teilungskoeffizienten in Öl/Wasser. Sie sagt aber eigentlich nichts darüber aus, wieviel Narkoticum in den Zellen bei Eintritt der Narkose vorhanden sein muß. Der Teilungskoeffizient ist aber eigentlich doch nur ein Maß für die Größe der Kraft, mit der die zur Narkose notwendigen Narkoticummengen in die zu beeinflussende Zelle hineingetrieben werden. Wenn also der Teilungskoeffizient beispielsweise des Äthylalkohols  $\frac{1}{30}$ , der des Chloroforms 30 bis 33 beträgt (Overton), so bedeutet dies, daß diese Triebkraft beim Chloroform neunzigmal größer ist als beim Äthylalkohol. Wenn aber der Mechanismus der Narkose nach den Ansichten der Urheber der Lipoidtheorie primär mit der einfachen Lösung der Narkotica in den Lipoiden in Zusammenhang gebracht wird, so müßten die nach Maßgabe des Teilungskoeffizienten in die Zelle hineingetriebenen Narkoticamengen des Chloroforms und Alkohols

<sup>1)</sup> R. Usui, Arch. f. d. ges. Physiol. **147**, 100, 1912.

<sup>2)</sup> O. Warburg u. R. Wiesel, Arch. f. d. ges. Physiol. **144**, 465, 1912; A. Dörner, Zeitschr. f. physiol. Chemie **81**, 99, 1912; Sitzungsber. d. Heidelberger Akad. d. Wiss. 1914.

<sup>3)</sup> M. Kochmann, mitgeteilt auf d. Versammlung d. Naturforscher u. Ärzte. Leipzig 1922.

<sup>4)</sup> O. Warburg, Arch. f. d. ges. Physiol. **155**, 547, 1914.



molar von der gleichen Größenordnung sein. Es müßte also entweder die Anzahl der Moleküle in den Lipoiden des Gehirns, gleichgültig, welches Narkoticum zur Verwendung kommt, bei Eintritt der Narkose die gleiche sein oder da beispielsweise das Molekulargewicht des Chloroforms 2,6 mal größer ist als das des Äthylalkohols, von letzterem 2,6 mal mehr Moleküle die Narkose hervorrufen. v. Knafl-Lenz<sup>1)</sup> hat aus dem Teilungskoeffizienten und der Grenzkonzentration berechnet, wieviel von dem Narkoticum in den Lipoiden sich eigentlich vorfinden müßte und hat dabei recht verschiedene Zahlen erhalten, die in gar keinem Verhältnis zueinander stehen. Kochmann und Apitz<sup>2)</sup> haben auf Grund der eben geschilderten Gedankengänge analytisch festgestellt, wieviel von dem Narkoticum, Chloroform und Alkohol, von den roten Blutkörperchen fixiert werden, wenn diese in einer Narkoticumlösung baden, die gerade noch keine Hämolyse hervorbringt. Hämolyse und Narkose sind zwar sicher keine identischen Vorgänge, aber sie stehen doch zweifellos in einem quantitativen Abhängigkeitsverhältnis zueinander, indem narkotische und hämolytische Konzentrationen einander einigermaßen parallel gehen, was sich experimentell dadurch beweisen läßt, daß beide Vorgänge sich z. B. dem Richardsonschen Gesetz unterordnen. Bei diesen Untersuchungen hat sich ergeben, daß bei der Hämolyse sich etwa 0,5 mg Chloroform und 8,5 mg Alkohol auf 1 Milliarde roter Blutkörperchen des Rindes fixieren. Diese Mengen stehen in einem molaren Verhältnis von 1:44, während man nach den Molekulargewichten das Verhältnis bestenfalls von 1:2,6 erwarten müßte.

In neuester Zeit haben K. H. Meyer und Gottlieb Billroth<sup>3)</sup> Versuche an Mäusen mit vierzehn verschiedenen Narkoticis angestellt und dabei Ergebnisse erzielt, aus denen sie den Schluß ziehen, daß etwa 0,06 g Mol. in 1000 ccm Hirnlipoiden bei Eintritt der Narkose vorhanden sind. Die Substanzen wurden per inhalationem aufgenommen. Bei derartiger Darreichung hängt die Absättigung des Gehirns mit Narkoticum nur von der Konzentration in der Einatmungsluft ab. Die Körperflüssigkeiten (Blut) sind nur die Durchgangsstation, die für die endgültige Konzentration in den Hirnlipoiden von keinerlei Bedeutung sind. Nur für die Schnelligkeit des Ausgleichs ist die Löslichkeit des Narkotics im Blut von Wichtigkeit. Die in Wasser schwerlöslichen Narkotica werden lange Zeit gebrauchen, ehe der Konzentrationsausgleich zwischen der Einatmungsluft und dem Hirn erreicht ist, die leichtlöslichen werden den für eine bestimmte Konzentration in der Einatmungsluft gegebenen Absättigungsgrad des Gehirns schneller erreichen (s. Tabelle 3).

Aus dem volumenprozentischen Gehalt der Einatmungsluft an Narkoticum, der in 30 bis 45 Minuten leichte Narkose bei den Mäusen hervorruft und aus dem Löslichkeitskoeffizienten der narkotischen Substanzen in Oliven- oder Sesamöl läßt sich also nach Ansicht der Verf. die molare Konzentration in den Hirnlipoiden für die narkotische Grenzkonzentration in der Einatmungsluft mit 0,06 berechnen. Wie die Tabelle 3 ergibt, sind die Einzelwerte aber doch voneinander recht verschieden. Sie schwanken zwischen 0,1 und 0,04, also um etwa 60%, was doch zweifellos über die erlaubten Fehlergrenzen hinausgeht. Die errechneten Zahlen scheinen mir also keine Stütze dafür zu sein, daß im Augenblick des Eintritts der Narkose durch die verschiedensten Anästhetica die molare

<sup>1)</sup> E. v. Knafl-Lenz, Arch. f. d. ges. Physiol. **171**, 51, 1918; Archiv f. experim. Pathol. u. Pharmacol. **84**, 66, 1918.

<sup>2)</sup> M. Kochmann u. G. Apitz, Archiv f. experim. Pathol. u. Pharmacol. **87**, 226, 1920.

<sup>3)</sup> K. H. Meyer u. H. Gottlieb-Billroth, Zeitschr. f. physiol. Chemie **112**, 55, 1921; Münch. med. Wochenschr. 1921, S. 8.

Tabelle 3.

Substanz	C = narkotische Konzentration in Vol. %	W = Wirkungsstärke $\frac{100}{C}$	L = Löslichkeits- koeffiz. bei 37°	C.-Lip. = Konz. des Nark. in Lipoid in Mol. pro Liter
Stickoxydul . . . . .	100	1	1,40	0,06
Dimethyläther . . . . .	12	8,3	11,6	0,04
Äthlenoxyd . . . . .	5,8	17,3	31	0,07
Chloräthyl . . . . .	5,0	20	40,5	0,08
Brommethyl . . . . .	> 3—4	25—30	32	ca. 0,04
Amylen . . . . .	4,0	25	65	0,10
Diäthyläther . . . . .	3,4	29	50	0,07
Methylal . . . . .	2,8	35	75	0,08
Bromäthyl . . . . .	1,9	53	95	0,07
Dimethylacetal . . . . .	1,9	53	100	0,06
Diäthylformal . . . . .	1,0	100	120	0,05
1,2-Dichloräthylen . . . . .	0,95	105	130	0,05
Chloroform . . . . .	0,44	228	265	0,05
				Mittel 0,06

Konzentration in den Hirnlipoiden immer gleich sei. Um das zu beweisen, wären direkte Analysen der Hirnsubstanz notwendig. Solche Analysen liegen auch in der Tat vor, wie K. H. Meyer und Gottlieb-Billroth anführen. Sie berechnen aus den Zahlen von Frison und Nicloux<sup>1)</sup>, daß in der Tat die molare Konzentration der Gehirnlipoiden während der Chloroformnarkose 0,04 g Mol. beträgt, was sie als eine zufriedenstellende Übereinstimmung mit ihren berechneten Werten erachten. Allerdings haben sie bei den Berechnungen eine Analyse von Frison und Nicloux<sup>1)</sup> nicht mit in Betracht gezogen, die ungleich höhere Werte ergeben hätte. In der folgenden Tabelle habe ich nun die gleiche Rechnung wie K. H. Meyer und Gottlieb-Billroth angestellt, ich legte ihnen aber die analytischen Zahlen verschiedener Autoren zugrunde.

Tabelle 4.

g CHCl <sub>3</sub> in 100 Gehirn	In 1000 ccm Hirnlipoid		Verfasser
	in g	in g Mol.	
0,0418	3,5 (a)	0,030	Pohl <sup>2)</sup>
0,0320	2,6	0,022	Hölscher <sup>3)</sup>
0,027—0,032	2,5	0,021	Tissot <sup>4)</sup>
0,0382	4,5 (b)	0,038	Nicloux (l. c.)
0,0350	2,9	0,024	Storm van Leeuwen <sup>5)</sup>

(a) Lipoidgehalt des Gesamtgehirns zu 12% berechnet.

(b) Lipoidgehalt der grauen Substanz zu 8,5% berechnet.

Wie ersichtlich, entfernen sich die Werte in ziemlich erheblichem Maße von dem errechneten Wert 0,06 g Mol. Die höchsten Werte haben Pohl (l. c.) und Nicloux (l. c.) aufzuweisen, die mit nicht dosierten Gemischen gearbeitet haben und eine sehr tiefe Narkose erzielten, die mit der oberflächlichen Anästhesie von K. H. Meyer und Gottlieb-Billroth eigentlich nicht zu vergleichen ist.

<sup>1)</sup> Frison u. Nicloux, M., Compt. rend. de la soc. de biol. **62**, 1153, 1907; **63**, 220, 1907.

<sup>2)</sup> Pohl, J., Archiv f. experim. Pathol. u. Pharmacol. **28**, 239, 1891.

<sup>3)</sup> Hölscher, F., Ing.-Diss. Gießen 1906.

<sup>4)</sup> Tissot, J., Compt. rend. de la soc. de biol. **60**, 195, 198, 200, 203, 1906.

<sup>5)</sup> Storm van Leeuwen, W., Arch. f. d. ges. Physiol. **165**, 594, 1916.

Mit dosierten Gemischen haben Hölscher, Tissot, Storm van Leeuwen gearbeitet und bei diesen ist aus den analytischen Zahlen nur eine molare Konzentration von 0,021 bis 0,024 in den Hirnlipoiden zu berechnen. Das sind zwei fellos Werte, die mit denen von Meyer und Gottlieb-Billroth errechneten gar nicht übereinstimmen.

Zu einem ganz überraschenden Ergebnis kommt man aber, wenn man in gleicher Weise die Analysen ausrechnet, die aus Versuchen mit anderen Anästheticis stammen, wie folgende Tabelle zeigt.

Tabelle 5.

Substanz	in 100 g Hirn	In 1000 cem Hirnlipoiden		Verfasser
		in g	in g Mol.	
Äther . . . . .	0,117	9,8	0,132	Storm van Leeuwen <sup>1)</sup>
Chloräthyl . . . .	0,0225	1,9	0,029	Nicloux <sup>2)</sup>
Chloralhydrat . . .	0,044	3,7	0,022	Archangelsky <sup>3)</sup>
Adalin . . . . .	0,0112	0,93	0,004	
Bromural . . . . .	0,0111	0,93	0,004	Kwan <sup>4)</sup> (Vers. 6.)
Neuronal . . . . .	0,0194	1,6	0,008	
Alkohol . . . . .	0,327	27,2	0,591	Gréhant <sup>5)</sup>

Es kann also gar keine Rede davon sein, daß bei der Narkose in den Lipoiden, wie es auch oben gefordert und von K. H. Meyer und Gottlieb-Billroth errechnet wurde, eine gleiche molare Konzentration der verschiedenen Narkotica vorhanden ist. Da, wo experimentelle Untersuchungen vorliegen, die die Angaben von K. H. Meyer und Gottlieb-Billroth stützen könnten, gelangt man zu wesentlich anderen Zahlen.

Es muß also angenommen werden, daß die Wirkung der Narkotica nicht auf den einfachen Vorgang der Lösung in den Lipoiden zurückzuführen ist, sondern daß sie vielmehr erst nach Fixierung in den Zellen eine „spezifische Wirkung“ auf die Zellbestandteile entfalten. Auf Grund dieser Überlegungen und Ergebnisse gelangt man wohl zu der Schlußfolgerung, daß die Lipoidlöslichkeit nicht die letzte Ursache der Narkose ist, sondern nur die Vorbedingung für die narkotische Wirksamkeit einer Substanz darstellt. Die Lipoiden sind also gewissermaßen das Transportmittel (oder vielleicht eines der Transportmittel), in dem die Narkotica zu der Zelle hinkommen und in sie eindringen, um dann ihre Wirkung an den Zellbestandteilen zu entfalten. Die Lipoidtheorie ist demnach nicht so sehr eine Theorie der Narkose als vielmehr eine Theorie des Transportes der Narkotica.

3. Auch die **Haftdrucktheorie** von J. Traube<sup>6)</sup> ist in Wahrheit, wie ihr Urheber selbst sagt, eine Transporttheorie. Traube geht von der Beobachtung aus, daß die an der Grenzfläche einer Flüssigkeit befindlichen Teilchen unter anderen Verhältnissen stehen als die im Innern. Diese werden von den Nachbar-  
teilchen überall mit der gleichen Kraft angezogen, während die Anziehungskraft in der Grenzschicht, z. B. gegen Luft, eine geringere ist. Auf diese Weise unter-  
liegen die an der Grenzfläche gelegenen Teilchen einem nach innen gerichteten

<sup>1)</sup> Storm van Leeuwen, W., l. c.

<sup>2)</sup> Nicloux, M., Les anaesthésiques généraux. Paris 1908.

<sup>3)</sup> Archangelsky, C., Arch. f. experim. Pathol. u. Pharmacol. 46, 347, 1901.

<sup>4)</sup> Kwan, F. P., Arch. intern. de pharmacod. et de théor. 22, 331, 1912.

<sup>5)</sup> Gréhant, N., Compt. rend. de l'acad. des sc. 127, 746, 1899.

<sup>6)</sup> J. Traube, Arch. f. d. ges. Physiol. 153, 276, 1913; 160, 51, 1915; 161, 530, 1915 und viele andere Veröffentlichungen.



Zug, den man als Oberflächenspannung bezeichnet. Die Narkotica vermindern die Oberflächenspannung. Die Teilchen dieser Substanzen werden nunmehr das Bestreben haben, sich an der Oberfläche (Gibbssches Theorem) zu sammeln, der „Haftdruck“ wird gering und die Teilchen werden gewissermaßen aus der wässerigen Phase gegen die Zelle hingedrängt. Die experimentellen Ergebnisse scheinen auch in der Tat für eine Abhängigkeit der Oberflächenspannung und der Wirkungsstärke zu sprechen, wobei es wichtig ist, daß auch die Glieder einer homologen Reihe und selbst lipoidfreie Substrate diese Abhängigkeit aufweisen.

Tabelle 6.

Tabelle (aus H. Winterstein, Die Narkose).

## I. Alkohole.

Substanz	Narkotische Grenzkonzentration für Kaulquappen (Overton)	Q	Aufhebung der Leitfähig- keit des Frosch- ischiadicus (Raether)	Q	Überlebendes Säugetierherz, eben beein- flußt. Kon- zentration (Kuno)	Q	Überlebender Darm, lähmende Konzentration (Kuno)	Q
Methyl- . . .	0,57	2,0	6	3,0	0,022	1,3	2,5	3,1
Äthyl- . . .	0,29	2,6	2	6,1	0,017	3,4	0,8	4,0
Propyl- . . .	0,11	3,0	0,33	2,0	0,005	2,5	0,2	3,5
Butyl- . . .	0,038	1,7	0,17	3,4	0,002	3,3	0,056	2,9
Amyl(Gärgs.)	0,023		0,05		0,0006		0,019	

Substanz	Entwicklungs- hemmung bei Seelgeleiern (Fühner)	Q	Hämolyse von Rinderblut (Fühner u. Neubauer)	Q	Gerbstoff- exomose aus Pflanzenzellen (Czäpek)	Q	Atmungs- hemmung (50—70%) bei Gänse- erythrocyten (Warburg)	Q
Methyl- . . .	0,719	1,8	7,34	2,3	4,46	2,4	5,0	3,1
Äthyl- . . .	0,408	3,0	3,24	3,0	1,88	2,8	1,6	2,0
Propyl- . . .	0,136	3,0	1,08	3,4	0,67	3,3	0,8	5,3
Butyl- . . .	0,0454	2,2	0,318	3,5	0,20	—	0,15	3,3
Amyl- . . .	0,0204	$\sqrt{11,9}$ = 3,5	0,091	$\sqrt{7,6}$ = 2,8	—	—	0,045	—
Heptyl- . . .	0,00172	3,4	0,012	3,0	—	—	—	—
Octyl- . . .	0,00051		0,004		—	—	—	—

Substanz	Zerstörung der Nierenoxydase (Vernon)	Q	Zerstörung des Muskel- oxydons bei 40° (Batelli u. Stern)	Q	Fällung der Nucleo- proteide der Leber bei 40° (Batelli u. Stern)	Q	Gärungs- hemmung bei Acton-Dauer- hefe (Warburg u. Wiesel)	Q
Methyl- . . .	14,0	1,8	7,54	2,1	7,24	2,1	> 5,0	> 1,3
Äthyl- . . .	8,0	2,9	3,57	3,1	3,50	2,4	3,5	2,7
Propyl- . . .	2,75	3,1	1,16	2,7	1,49	2,4	1,3	2,4
Butyl- . . .	0,90	$\sqrt[3]{13,85}$ = 2,4	0,44	2,3	0,63	2,4	0,54	2,3
Amyl- . . .	—	2,4	0,19		0,26		0,23	
Heptyl- . . .	0,065	2,4	—		—		—	

## II. Urethane.

Substanz	Atmungs- hemmung (50—70%) bei Gänse- erythrocyten (Warburg)	Q	Gärungshemmung				Zerstörung der Nieren- oxydase (Vernon)	Q
			(ca. 50%) bei lebender Hefe (Dörner)	Q	(fast völlig) bei Aceton- dauerhefe (Warburg u. Wiesel)	Q		
Methyl- . . .	1,30	3,9	—	—	2,10	3,1	5,0	2,1
Äthyl- . . .	0,33	2,5	0,40	2,1	0,68	2,4	2,4	3,3
Propyl- . . .	0,13	3,0	0,19	3,2	0,28	—	0,72	—
i-Butyl- . . .	0,043	—	0,06	—	—	—	—	—

Substanz	Oxydationshemmung (50—70%)					Hämolyse von Rinder- blut (Fühner u. Neubauer)	Q
	Froschrücken- mark (Usui u. Warburg)	Q	Körnchen- suspension (Warburg)	Q	Wässriges Extrakt (Warburg)	Q	
Methyl- . . .	1,30	2,9	0,96	2,7	0,200	2,7	2,40
Äthyl- . . .	0,45	3,5	0,36	2,4	0,074	1,5	1,04
Propyl- . . .	0,13	2,2	0,15	4,5	0,050	5,6	0,35
i-Butyl- . . .	0,06	—	0,033	2,4	0,009	2,3	—
i-Amyl- . . .	—	—	0,014	—	0,004	—	—

## III. Ketone und Essigsäureester.

Substanz	Narkotische Grenzkonzent- ration für Kaulquappen (Overton)	Q	Zerstörung der Nieren- oxydase (Vernon)	Q	Gerbstoff- exosmose aus Pflanzen- zellen (Czapek)	Q	Hämolyse von Rinder- blut (Fühner u. Neubauer)	Q
Aceton . . . . .	0,26	3,0	7,0	2,9	0,13	2,6	—	—
Methyläthylketon .	0,09	3,0	2,4	3,2	0,05	3,6	—	—
Methylpropylketon	—	—	0,74	—	0,014	—	—	—
Diäthylketon . . .	0,029	—	0,74	—	—	—	—	—
Acetat:	—	—	—	—	—	—	—	—
Methyl- . . . . .	0,08	2,7	—	—	—	—	1,15	2,4
Äthyl- . . . . .	0,03	3,0	—	—	—	—	0,47	3,0
Propyl- . . . . .	0,01	2,0	—	—	—	—	0,16	3,0
Butyl- . . . . .	0,005	2,6	—	—	—	—	0,047	—
Amyl- . . . . .	0,0019	—	—	—	—	—	—	—

Unabhängig von Traube wiesen Billard und Dieulafé<sup>1)</sup> auf die Tatsache hin, daß isocapilläre Lösungen verschiedener Alkohole auch die gleiche Toxizität besitzen.

In der Folge wurde nun vielfach, wie die Tabelle 6 zeigt, ein Parallelismus zwischen Wirkungsgrad und Oberflächenaktivität bei den verschiedensten Substanzen gefunden, obwohl die Versuche an sehr mannigfaltigen Substraten, pflanzlichen Organismen, Bakterien, Paramäcien, Erythrocyten usw. angestellt wurden. Eine weitere Stütze fand die Traubesche Theorie dadurch, daß gezeigt werden konnte, daß äquimolekulare Lösungen der Glieder homologer Reihen die Oberflächenspannung des Wassers gegen Luft im Verhältnis von 1 : 3 : 3<sup>2</sup> . . . 3<sup>n-1</sup> erniedrigen und in demselben Verhältnis eine Wirkungssteigerung aufweisen. Zweifellos ist in vielen Fällen diese Übereinstimmung vorhanden, wie

<sup>1)</sup> G. Billard u. L. Dieulafé, Compt. rend. de la soc. de biol. 56, 452, 493, 1904.

aus den Wintersteinschen Zusammenstellungen hervorgeht. Aber der Parallelismus ist doch auch nicht viel besser als bei den Versuchen, die zur Stütze der Lipoidtheorie die narkotischen Wirkungen in eine quantitative Abhängigkeit vom Teilungskoeffizienten brachten. Auch Winterstein ist dann der Ansicht, daß neben der Oberflächenaktivität noch andere Faktoren eine ausschlaggebende Rolle beim Zustandekommen der Narkose spielen könnten.

Neuerdings hat Fühner<sup>1)</sup> experimentell gezeigt, daß zwar die Wirkungsstärke von Pentan, Hexan, Heptan und Octan im Verhältnis von 1 : 3 : 3<sup>2</sup> : 3<sup>3</sup> steigt, aber die Oberflächenaktivität kein entsprechendes Verhalten aufweist. Ferner zeigt Fühner<sup>1)</sup>, daß wässrige Lösungen gewisser Stoffe, wie z. B. des Tetrachlormethans, eine deutliche Wirkung entfalten, aber keine Verminderung der Oberflächenspannung erkennen lassen.

Auch Joachimoglu<sup>2)</sup> hat in letzter Zeit gegen die Traubeschen Anschauungen gewichtige Einwände erhoben, die z. T. dieselben experimentellen Stützen haben wie die Fühners. Nach den Untersuchungen von Joachimoglu hat das Chloroform überhaupt keine Oberflächenaktivität, die sich mit dem Stalagmometer oder ähnlichen Apparaten messen ließe. Die Annahme Traubes, man könne die Oberflächenspannungsverminderung der wässrigen Lösungen leicht flüchtiger Substanzen mit dem Stalagmometer nicht messen, weil sie bei der Messung verdampfen, wird dadurch widerlegt, daß nach dem stalagmometrischen Versuche die Lösungen pharmakologisch noch wirksam sind.

Traube und Klein<sup>3)</sup> suchen zwar diese gewichtigen Einwände zu entkräften, indem sie zeigen, daß die von Fühner und Joachimoglu als oberflächeninaktiv gefundenen Substanzen, keine echten, sondern kolloidale Lösungen bilden, die nur größere Submikronen enthalten (Beweis durch Tyndalkegel und Ultramikroskop). Erst nach Zertrümmerung dieser und bei größerer Dispersität der Teilchen könnten die Lösungen oberflächenaktiv werden. Doch konnte das bei den Narkoticis noch nicht erreicht werden.

Es läßt sich nicht verkennen, daß die Widerlegungen Traubes nicht ganz überzeugend wirken. Die Theorie Traubes wurde nun einmal zum größten Teil auf Grund stalagmometrischer Messungen aufgestellt, die zeigten, daß die Narkotica oberflächenaktiv seien. Wenn nunmehr einwandfrei gezeigt wird, daß mit dem Stalagmometer eine Verminderung der Oberflächenspannung nicht nachzuweisen ist und die Substanzen pharmakologisch doch wirksam sind, so bedeutet dies zweifellos eine Lücke in der Kette der Beweise. In Wirklichkeit ist es aber doch wohl nur dann eine Lücke, wenn man die Oberflächenaktivität für die Ursache der Narkose ansehen würde. Hält man sie nur für ein Mittel, um das Narkoticum an oder in die zu beeinflussende Zelle zu bringen, was Traube auch nur annimmt, so tun scheinbare Ausnahmen den theoretischen Anschauungen nur wenig Abbruch. Die Oberflächenaktivität der wässrigen Lösungen mancher Narkotica ist als Transportmittel unter Umständen zweifellos von Wichtigkeit, mit dem Wesen der Narkose steht sie aber in keinem unmittelbaren ursächlichen Zusammenhang.

**4. Kolloidchemische Theorien der Narkose:** Schon Claude Bernard<sup>4)</sup> nahm als Ursache des narkotischen Vorganges eine von ihm „Semikoagulation“ genannte Veränderung der Eiweißkörper der Zelle an. Es war dies seinen Vorstellungen entsprechend gewissermaßen das Anfangsstadium der am Muskel

<sup>1)</sup> H. Fühner, Biochem. Zeitschr. **115**, 335, 1921.

<sup>2)</sup> G. Joachimoglu, Biochem. Zeitschr. **120**, 203, 1921.

<sup>3)</sup> J. Traube u. P. Klein, Biochem. Zeitschr. **120**, 111, 1921.

<sup>4)</sup> Cl. Bernard, Leçons sur les anesthésiques et sur l'asphyxie. Paris 1875.



beobachteten, unter Einwirkung z. B. des Chloroforms, entstehenden Starre. Schon vorher hatte Ranke<sup>1)</sup> in Myosinlösungen, aber auch in Filtraten vom Nervengewebe unter dem Einfluß von Chloroform und anderen Narkoticis, z. B. Diäthyläther und Alkohol, Trübungen auftreten sehen, die er mit der Wirkung der Narkotica in gewisse Beziehungen brachte. Ebenso hatte Binz<sup>2)</sup> und sein Schüler Wilhelm eine Art von Gerinnung der Nervensubstanz als Ursache der Narkoticawirkung angenommen.

Die Eiweiß-, oder allgemein ausgedrückt, die kolloidfällende und dispersitätsvermindernde Wirkung der Narkotica wurde in der Folgezeit des öfteren experimentell festgestellt [Salkowski<sup>3)</sup>, Formanek<sup>4)</sup>, Moore und Roaf<sup>5)</sup>, Spiro<sup>6)</sup> u. a.] und unter anderen von Warburg und Wiesel<sup>7)</sup> auch tatsächlich mit den narkotischen Eigenschaften in Beziehung gebracht. Wie diese Fällung zustande kommt, ist eine Frage, die verschieden beantwortet werden kann. Wahrscheinlich sind eine ganze Reihe physikalisch-chemischer Einwirkungen auf das Dispersionsmittel sowohl wie die disperse Phase dafür verantwortlich zu machen. Daß die sichtbare Fällung, die fast immer irreversibel ist und nur durch höhere Konzentrationen der Narkotica hervorgebracht werden kann, nur schwer mit dem narkotischen Vorgang als solchem in Beziehung gesetzt werden kann, ist zuzugeben. Aber die Verminderung der Dispersität in gewissem Ausmaße ist zweifellos u. U. ein reversibler Vorgang, der dem narkotischen Vorgang vielleicht entsprechen könnte. Moore und Roaf (l. c.) haben in der Tat bei geringen Chloroformkonzentrationen im Serum eine Trübung und Berczeller<sup>8)</sup> in Lecithinemulsionen eine Zunahme der Teilchengröße nachgewiesen, die möglicherweise reversibel gestaltet werden kann. Wie diese Vergrößerung der Teilchen zustande kommt, ist vielleicht nicht einheitlich zu erklären. Man kann sich im übrigen leicht davon überzeugen, daß sogar Niederschläge, die im Blutserum durch Alkohol erzeugt worden sind und erst kurze Zeit bestehen, nach Entfernung des Narkoticums wieder gelöst werden können. Erst längere Zeit der Alkoholwirkung ausgesetzte Niederschläge sind irreversibel. Auch Calagareanu<sup>9)</sup> beobachtete derartige reversible Trübungen. Er erklärte sie dadurch, daß die kolloiden Teilchen an ihrer Oberfläche die Narkotica adsorbieren (vgl. auch Löwe l. c.) und sich mit einer Adsorptionshülle von Narkoticum umgeben.

Auf Grund dieser letzteren Betrachtungen und Versuche spricht Winterstein seine Ansicht dahin aus, „daß die dispersitätsvermindernde, koagulierende Wirkung der Narkotica wahrscheinlich eine irreversible toxische Erscheinung darstellt, der eine reversible Adsorption der Narkotica vorausgeht, in der wir die eigentliche Ursache der narkotischen Lähmung zu suchen haben“.

Ausgehend von der experimentell gestützten Anschauung, daß die Erregungsvorgänge mit Konzentrationsdifferenzen der Ionen an den Grenzflächen der Zellen in Zusammenhang stehen [Nernst, Höber<sup>10)</sup>] kommt Winterstein zu der Ansicht, daß durch die reversible Adsorption der Narkotica

<sup>1)</sup> H. Ranke, Zentralbl. f. d. med. Wiss. 1867, S. 209; 1877, S. 609.

<sup>2)</sup> L. Wilhelm, Ing.-Diss. Bonn 1876.

<sup>3)</sup> E. Salkowski, Zeitschr. f. physiol. Chemie **31**, 329, 1900.

<sup>4)</sup> E. Formanek, Zeitschr. f. physiol. Chemie **29**, 416, 1900.

<sup>5)</sup> B. Moore u. E. Roaf, Proc. Roy. Soc. Lond. B. **73**, 382, 1904; **77**, 86, 1906.

<sup>6)</sup> K. Spiro, Beitr. z. chem. Physiol. u. Pathol. **4**, 300, 1904.

<sup>7)</sup> O. Warburg u. R. Wiesel, Arch. f. d. ges. Physiol. **144**, 465, 1912.

<sup>8)</sup> L. Berczeller, Biochem. Zeitschr. **66**, 225, 1914.

<sup>9)</sup> D. Calagareanu, Biochem. Zeitschr. **29**, 96, 1910.

<sup>10)</sup> R. Höber, Physikalische Chemie der Zellen und Gewebe. 4. Auflage. Leipzig 1914.

die Grenzflächen so verändert werden, daß die Erregungsvorgänge und die regelrechte Funktion der Zelle reversibel aufgehoben würden. Einen Beweis für diese Anschauung sieht Winterstein in den Veränderungen der Permeabilität der Zellen unter dem Einfluß der Narkotica.

Alcock<sup>1)</sup> folgert aus seinen Versuchen an der isolierten Froschhaut eine Erhöhung der Durchlässigkeit der Zellmembran, die den semipermeablen Apparat der Zelle stört. Auch Meyer und Chiari<sup>2)</sup> kommen auf Grund der Löslichkeit der Narkotica in den Lipoiden zu einer ähnlichen Vorstellung. Schryver<sup>3)</sup> sowie Traube und Köhler<sup>4)</sup> neigen gleichfalls zu der Ansicht, daß die Permeabilität durch die Narkotica vermehrt werde. Sie zeigten, daß die Gelbildung z. B. des Cholatgels, durch die verschiedensten Narkotica vermindert wird und daß diese instände sind, eine gellösende Wirkung auszuüben. Dieser Einfluß der Narkotica geht mit der narkotischen Wirkung auf lebendes Substrat nahezu parallel.

Im Gegensatz dazu nehmen Lillie<sup>5)</sup> und Höber<sup>6)</sup> auf Grund ihrer Versuche gerade eine Verminderung der Permeabilität während der reversiblen Lähmung (Narkose) an, die Lillie auch in direkte Abhängigkeit von dieser Permeabilitätsveränderung bringt.

Die Versuche einer Anzahl von Forschern, wie Lepeschkin<sup>7)</sup> an Pflanzenzellen, Osterhout<sup>8)</sup> an Laminariascheiben, Löwe (l. c.) an künstlichen Zellmembranen, Loeb (l. c.) an Funduluseiern, Joel<sup>9)</sup> an Erythrocyten usw., konnten tatsächlich auch unmittelbar zeigen, daß die Narkotica die Permeabilität vermindern. Schließlich hat Winterstein an Muskelmembranen, die sowohl eine Messung der Erregbarkeit wie der Permeabilität gestatten, Untersuchungen angestellt, wobei die Durchgängigkeit besonders für Wasser feststellbar ist. Es zeigte sich nun, daß Äthylalkohol (5 bis 6 Vol.-%), Diäthyläther und Äthylurethan (je 3 Vol.-%) sowie Chloroform (0,1 bis 0,12 Vol.-%) die Permeabilität der Muskelmembranen hochgradig vermindern. An wärmestarrten, hitzecoagulierten Muskelmembranen, also einem Modell, war auch die Durchgängigkeit für Salze durch Alkohol gehemmt worden. Diese Veränderungen waren durchaus reversibel. Höhere Konzentrationen der Narkotica riefen nun zunächst ebenfalls eine Herabsetzung der Permeabilität hervor, nach Beseitigung des Narkoticums kommt es aber zu einer Steigerung. Chloroform vermag in 0,3proz. Lösung die Permeabilität der Muskelmembran von vornherein zu erhöhen.

Winterstein<sup>10)</sup> stellt sich letzten Endes den Vorgang der Narkose so vor, daß die Narkotica durch die Kolloide der Zelle adsorbiert werden und sich mit einer Hülle von Narkoticum umgeben. Diese Adsorptionshülle der kleinsten Teilchen soll den für das Dispersionsmittel zur Verfügung stehenden Raum vermindern und daher auch den Durchgang des Wassers erschweren. Die irre-

<sup>1)</sup> M. H. Alcock, Proc. of the roy. soc. of London (B) **77**, 267, 1906; **78**, 159, 1906.

<sup>2)</sup> R. Chiari, Arch. f. experim. Pathol. u. Pharmacol. **60**, 256, 1909.

<sup>3)</sup> S. B. Schryver, Proc. of the roy. soc. of London (B) **87**, 366, 1914.

<sup>4)</sup> J. Traube u. F. Köhler, Intern. Zeitschr. f. physik.-chem. Biol. **2**, 42, 1915.

<sup>5)</sup> R. S. Lillie, Amer. journ. of physiol. **24**, 14, 1909; **29**, 372, 1912; **30**, 1, 1912; **31**, 255, 1913 u. a. Veröffentlichungen.

<sup>6)</sup> R. Höber, Arch. f. d. ges. Physiol. **120**, 492, 1907; Dtsch. med. Wochenschr. 1915, S. 273.

<sup>7)</sup> W. W. Lepeschkin, Berichte d. Deutsch. botan. Gesellschaft **29**, 247, 349, 1911; zit. nach H. Winterstein, Berlin 1919.

<sup>8)</sup> W. J. V. Osterhout, Science **35**, 112, 1912; **37**, 111, 1913; zit. nach H. Winterstein.

<sup>9)</sup> A. Joel, Arch. f. d. ges. Physiol. **161**, 5, 1915.

<sup>10)</sup> H. Winterstein, Biochem. Zeitschr. **75**, 48, 1916.

versiblen toxischen Wirkungen werden durch Steigerung der Permeabilität erklärt\*).

Diese Ansichten, die Winterstein auf Grund seiner Versuche und einer ausgedehnten Kenntnis der einschlägigen Literatur entwickelt, können, soviel Bestehendes sie auch haben mögen, nicht gänzlich ohne Widerspruch hingenommen werden. Sie gründen sich auf der experimentell noch nicht genügend gestützten Tatsache, daß der Fixierung der Narkotica an oder in der Zelle ein Adsorptionsvorgang zugrunde liegt, der durch eine Verminderung des Haftdruckes der Narkotica in wässrigen Lösungen erleichtert ist. Es muß hervorgehoben werden, daß ebensogut wie durch Adsorption die Fixierung der Narkotica in der Zelle durch Lösung, z. B. in Lipoiden erfolgen könnte. Eine der besten Stützen der Lipoid- und Haftdrucktheorie ist die experimentell gefundene Tatsache, daß Teilungskoeffizient einerseits und Verminderung der Oberflächenspannung andererseits der narkotischen Wirkung nahezu parallel gehen. Derartige Beobachtungen fehlen der Adsorptionstheorie vorläufig aber vollkommen. Die Permeabilitätsverminderung, die Winterstein als eine Stütze seiner Narkosetheorie auffaßt, kann, wie wir bald sehen werden, auch anders erklärt werden.

Wie aus dem Vorstehenden sich ergibt, ist es wohl denkbar, daß die Adsorption auch nur wieder ein Mittel ist, um die Narkotica an die zu beeinflussenden Zellteile heranzubringen, sie braucht jedoch nicht notwendigerweise die Ursache des reversiblen Lähmungszustandes zu sein.

Aus dem weiter oben Gesagten ergibt sich mit großer Wahrscheinlichkeit, daß die Verminderung der Permeabilität der Zellgrenzflächen mit dem Wesen der Narkose im engsten Zusammenhang steht. Auf welche Ursachen aber die Verminderung der Durchlässigkeit der Grenzflächen zurückzuführen ist, das dürfte noch nicht vollkommen entschieden sein. Zweifellos haben die Untersuchungen und Anschauungen, die Claude Bernard<sup>1)</sup>, Binz<sup>2)</sup> u. a. entwickelt haben, ein Verständnis dafür angebahnt; denn Semikoagulation, Fällung, Flockung und Entladung der Kolloide, kurz die dispersitätsvermindernde Wirkung der Narkotica, die auch reversibel gestaltet werden kann, läßt sich ungezwungen mit der verminderten Durchlässigkeit der Grenzflächen in Zusammenhang bringen.

Eine sehr bemerkenswerte Anschauung ist von Knaffl-Lenz<sup>3)</sup> ausgesprochen worden. Er fand, daß  $\frac{1}{1,5}$  n-Äthylalkohol,  $\frac{1}{7,5}$  n-Diäthyläther,  $\frac{1}{50}$  n-Urethan,  $\frac{1}{100}$  n-Salicylamid und  $\frac{1}{100}$  n-Benzamid das Volumen der roten Blutkörperchen vermindern, ohne Hämolyse hervorzurufen. Er schließt daraus auf eine Entquellung, die mit einer Verminderung der Permeabilität einhergeht und infolgedessen mit der Narkose in Zusammenhang stehen könnte.

\* Hermann Lange und B. W. Müller (Klinische Wochenschr. 1, 23, 1922) kommen auf Grund der experimentell gefundenen Tatsache, daß nur im Anfang der Narkose die bei der Muskelkontraktion entstehende Phosphorsäure vermindert ist, während der tiefen Narkose aber eine Vermehrung aufweist, zu der Ansicht, daß anfänglich die Permeabilität vermindert und später vermehrt sei. Sie glauben infolgedessen, daß die Durchlässigkeit der Zellgrenzen mit der Narkose nicht in ursächlichem Zusammenhang steht. Da durch höhere Konzentrationen der Narkotica reversible und irreversible Vorgänge im Muskel Hand in Hand gehen, so lassen sich diese Befunde gut verständlich machen (Höber, Diskussionsbemerkung zu M. Kochmann, Vortrag auf der Versammlung der Naturforscher und Ärzte, Leipzig 1922).

<sup>1)</sup> Cl. Bernard, Leçon sur les anesthésiques et sur l'asphyxie. Paris 1875.

<sup>2)</sup> C. Binz, Arch. f. experim. Pathol. u. Pharmacol. 6, 310, 1877; 13, 139, 157, 1881.

<sup>3)</sup> E. v. Knaffl-Lenz, Arch. f. d. ges. Physiol. 171, 51, 1918; Arch. f. experim. Pathol. u. Pharmacol. 84, 66, 1918.



Kochmann und seine Mitarbeiter<sup>1)</sup> Schlanstedt, Fischer, Hollaender und Fräulein Kaufmann haben weiterhin Versuche an der Fibrinflocke von M. H. Fischer mit den verschiedenen Narkoticis angestellt. Es ließ sich zeigen, daß die Quellung des Fibrins in destilliertem Wasser sowohl, wie in  $\frac{n}{100}$ -Salzsäure durch die Narkotica gehemmt wird, daß also eine Dehydratation oder eine Hemmung der Hydratation eintritt und daß diese Wirkung durchaus reversibel ist.

Tabelle 7.

Substanz	Gerade noch quellungshemmende Konzentration		Konzentration, die die Quellung am meisten fördert	
	in Mill. Mol.	in Gew.-%	in Mill. Mol.	in Gew.-%
Chloroform . . . . .	6,6	0,077	1,6	0,019
Chloralhydrat . . . . .	15,8	0,258	3,9	0,064
Amylalkohol . . . . .	38,5	0,35	9,6	0,085
Diäthyläther . . . . .	192,3	1,39	12,0	0,086
Butylalkohol . . . . .	250,0	1,85	31,2	0,231
Propylalkohol . . . . .	333,3	2,25	250,0	1,5
Äthylalkohol . . . . .	500,0	2,3	125,0	0,575
Methylalkohol . . . . .	1000,0	3,2	125,0	0,4
Äthylurethan . . . . .	2000,0	17,8	250,0	2,225

Es sei dabei hervorgehoben, daß geringe Konzentrationen der Narkotica, besonders des Urethans und des Äthers eine Quellungsförderung bedingen. Aber auch bei den anderen, außerdem in den Bereich der Untersuchung gezogene Substanzen, den ersten fünf normalen Alkoholen, Chloralhydrat und Chloroform, war bei vorsichtiger Dosierung die Quellungsförderung nachweisbar. Möglicherweise liegen der Quellungs- und -Förderung nicht umgekehrte und entgegengesetzte, sondern grundsätzlich andere Mechanismen zugrunde.

Die Frage, ob die an dem Modell (Fibrinflocke) beobachteten Zustandsänderungen der Kolloide auch an der lebenden oder wenigstens überlebenden Substanz zu beobachten seien, wurde am Kaltblütermuskel zu entscheiden versucht. Ein M. gastrocnemius von R. temporaria wurde in isotonische Kochsalzlösung (0,75%) gebracht, in der die Muskeln ihr Gewicht nicht veränderten, der andere in die gleiche Lösung mit Zusatz verschiedener Konzentrationen des Narkoticums. Wenn dieser Muskel auf faradische Reizung nicht mehr ansprach, also unerregbar geworden war, wurde sein Gewicht festgestellt, das auch schon vor Beginn des Versuches bestimmt worden war. Dabei zeigte sich nun, daß der narkotisierte Muskel bei Eintritt der Lähmung im Vergleich zum Kontrollmuskel immer an Gewicht verloren hatte. Wurde der narkotisierte Muskel

Tabelle 8.

Substanz	Die für den Froschmuskel gerade narkotische Konzentration		Gewichtsabnahme der Muskeln bei Eintritt der Narkose in %
	in Mill. Mol.	in %	
Chloroform . . . . .	4,1	0,049	1,9
Chloralhydrat . . . . .	6,1	0,1	10,7
Amylalkohol . . . . .	20,0	0,15	4,3
Butylalkohol . . . . .	66,6	0,5	5,4
Diäthyläther . . . . .	190,0	1,4	2,6
Urethan (Äthyl) . . . . .	250,0	2,0	3,0
Propylalkohol . . . . .	250,0	1,5	3,5
Äthylalkohol . . . . .	1000,0	4,6	5,2
Methylalkohol . . . . .	2000,0	6,4	4,4

<sup>1)</sup> A. Schlanstedt, H. Fischer, A. Kaufmann, R. Hollaender, Ing.-Diss. Halle 1921/22.

alsdann in eine giftfreie Lösung übertragen, so wurde er wieder erregbar, nahm an Gewicht zu und erreichte das des Kontrollmuskels. Daraus konnte geschlossen werden, daß die Gewichtsabnahme auf Wasserverlust beruhte, der in der giftfreien Lösung wieder ausgeglichen wurde. Es war also auch hier beim lebenden Substrat eine Entquellung, eine Dehydratation, ebenso wie an der Fibrinflocke eingetreten, und die dehydrierende Wirkung ging der narkotischen parallel, die durch die Feststellung der Erregbarkeit unmittelbar gemessen werden konnte. Es liegt

nahe, die Ansicht auszusprechen, daß durch die Dehydratation eine Zustandsänderung der Kolloide bewirkt wird, die die Zellfunktion reversibel lähmt. Schon früher (1894) hatte R. Dubois<sup>1)</sup> an gewissen Pflanzenzellen, die er den Dämpfen des reinen Äthers oder Chloroforms aussetzte, beobachtet, daß sich an der Oberfläche Wassertropfen ansammelten. Diese durch die Narkotica hervorgerufene Wasserverarmung wäre nun nach Dubois das Wesentliche der Narkose. Wenn auch Overton (l. c.) nachweist, daß in den Versuchen Dubois' keine Narkose eingetreten, sondern der Zelltod erfolgt war und Höber (l. c.) hervorhebt, daß nicht narkotische, sondern irreversibel lähmende Konzentrationen der Narkotica ihren Einfluß geltend gemacht hätten, so läßt sich doch nicht leugnen, daß nach den Versuchen Kochmanns und seiner Mitarbeiter auch eine reversible Dehydratation während der Narkose eintritt.

Diese Befunde lassen sich mit den früher angeführten Beobachtungen ohne weiteres vergleichen: Dispersitätsverminderung und Aggregierung der kolloiden Teilchen durch die Narkotica und ihren Folgeerscheinungen der Fällung und Flockung. Die Dehydratation der Kolloide durch die Narkotica steht auch mit den Versuchen von Kl. Meier<sup>2)</sup> und Krönig in engen Beziehungen, die mit Hilfe des Kohlensäurebindungsverfahrens von Straub<sup>3)</sup> fanden, daß die Entladung roter Blutkörperchen durch die Narkotica beschleunigt werde und gewissermaßen vorzeitig eintritt. Die Verminderung der Permeabilität, wie sie Höber und

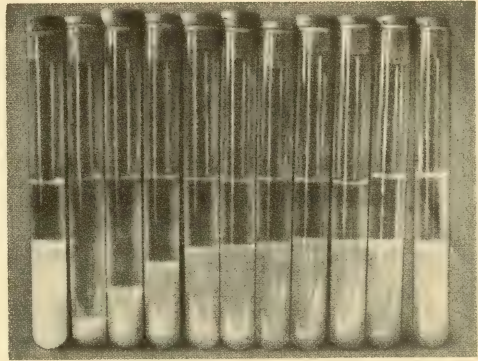


Abb. 1. Einfluß des Äthylalkohols auf die Quellung der Fibrinflocke.

a) und l)	Kontrollen;	Fibrinsäule = 100,
b)	8n-Lösung;	" = 30,
c)	4n- "	" = 59,
d)	2n- "	" = 83,
e)	1n- "	" = 97,
f)	n/2- "	" = 98,
g)	n/4- "	" = 100,
h)	n/8- "	" = 107,
i)	n/16- "	" = 103,
k)	n/32- "	" = 102,

<sup>1)</sup> R. Dubois, Compt. rend. de la soc. de biol. **36**, 582, 1894.

<sup>2)</sup> Kl. Meier u. W. Krönig, Biochem. Zeitschr. **119**, 1. 1921.

<sup>3)</sup> W. Straub u. Kl. Meier, Biochem. Zeitschr. **89**, 156, 1918.

Winterstein experimentell festgestellt haben, kann als eine unmittelbare Folge der Entquellung aufgefaßt werden. Gerade letztere Erscheinung läßt sich ungezwungen durch die Verminderung der Quellbarkeit erklären. Wenn Wasser durch eine lebende Muskelfmembran hindurchgeht, so ist m. E. die Quellbarkeit die Vorbedingung für den Wassertransport. Die Muskelfmembran muß zunächst das Wasser aufnehmen, d. h. sie muß quellen können. Wenn diese Quellbarkeit durch die Narkotica vermindert wird, so wird die Vorbedingung für den Weitertransport des Wassers vermindert oder aufgehoben. Mit anderen Worten: Der gesamte Stoffaustausch in der Zelle wird, wenn eine solche Entquellung durch die Narkotica hervorgebracht wird, zum Stillstand kommen, und die Zelle zeitweise ihre Funktion einstellen müssen.

Man könnte sich auf Grund aller dieser Erörterungen den Vorgang der Narkose aus einer Reihe von **vorbedingenden** und **bedingenden Mechanismen** folgendermaßen zusammengesetzt denken: Durch die Lipoidlöslichkeit der Narkotica einerseits, die Wasserlöslichkeit, die Verminderung des Haftdrucks ihrer wässrigen Lösungen und die Adsorptionsvorgänge an den Zellkolloiden andererseits wird es den narkotisch wirkenden Substanzen ermöglicht, an die Zelle heranzukommen oder in sie einzudringen (Transport der Narkotica als **vorbedingender Mechanismus**). Hier werden sie die Zellkolloide zu einer reversiblen Dehydratation bringen bzw. ihre Quellbarkeit hemmen (**bedingender Mechanismus**). Dadurch vermindern sie die Permeabilität der Zellgrenzflächen, was wieder zu einer Verminderung und Aufhebung des gesamten Stoffaustausches und infolgedessen zu einem Stillstand der Zellfunktion führt oder mit anderen Worten, eine Narkose der Zelle bedingt.

Da die mannigfachsten Faktoren an dem Zustandekommen der Narkose beteiligt sind, so werden Beobachtungen und Feststellungen erklärlich, die von Joachimoglu<sup>1)</sup> und anderen Schülern Heffters gemacht worden sind. Es wurden die Wirkungen einer Reihe von gechlorten Derivaten des Methans und Äthans untersucht, und zwar wurden die hämolytischen Eigenschaften, ihr Einfluß auf das isolierte Froschherz, die narkotische Wirkung beim Fisch und auf die Hefegärung geprüft. Dabei zeigte sich (siehe folgende gekürzte Tabelle 9), daß die einzelnen Substanzen keineswegs in demselben gegenseitigen Verhältnis und in derselben Reihenfolge diese Vorgänge beeinflussen.

Tabelle 9.

Substanz	Hämolytische Zahl	Narkotische Zahl	Wirkungszahl auf Grund der Herz- wirkung	Wirkungszahl auf Grund der Wir- kung auf die Gärung
		Chloroform = 1		
Dichlormethan . . . . .	0,42	0,31	0,5	0,132
Chloroform . . . . .	1,0	1,0	1,0	1,0
Tetrachlormethan . . . . .	10,5	1,5	5,0	—
Äthylendichlorid . . . . .	0,52	1,0	0,8	0,47
Äthylenchlorid . . . . .	0,95	2,7	2,6	0,52
Tetrachloräthan . . . . .	6,0	13,1	7,5	4,53
Pentachloräthan . . . . .	—	20,0	26,0	—
Hexachloräthan . . . . .	—	59,1	—	—
Dichloräthylen . . . . .	—	0,37	2,0	—
Trichloräthylen . . . . .	—	13,1	2,9	—
Tetrachloräthylen . . . . .	—	6,2	—	—

So hat das Tetrachlormethan die stärkste hämolytische Wirkung, während es bei der Wirkung auf das Froschherz an dritter Stelle und bei der allgemeinen **narkotischen** Wirkung sogar erst an sechster Stelle steht. Würde die narkotische

<sup>1)</sup> G. Joachimoglu, Biochem. Zeitschr. 120, 203, 1921.



Wirkung nur auf der Lipoidlöslichkeit beruhen oder nur auf der Verminderung der Oberflächenspannung ihrer wässerigen Lösungen, so wäre ein solches Verhalten ganz unerklärlich, und zweifellos muß jede Theorie der Narkose mit diesen Befunden von Joachimoglu rechnen. Wenn man aber, wie es im vorhergehenden geschah, den biologischen Vorgang der Narkose nicht so schematisch auffaßt, sondern ihn sich zusammengesetzt denkt aus einer Reihe von vorbedingenden und bedingenden Wirkungen, so werden die von Joachimoglu gegebenen Tatsachen verständlich: Bei dem einen Substrat sind die Vorbedingungen, gegeben durch die physikalischen Eigenschaften des Narkotics und die chemische Zusammensetzung des zu beeinflussenden Substrates, weniger gute als in dem anderen Fall, so daß zur Zelle mehr oder weniger Narkoticum herankommt und infolgedessen in mehr oder minder hohem Grade seine spezifischen, die Narkose bedingenden, kolloidchemischen Wirkungen entfaltet.

Im vorstehenden wurde noch nicht die Frage erörtert, die lange Zeit die beherrschende war, ob nämlich die Narkotica als ganzes Molekül oder nur einzelne Atome oder Atomgruppen die narkotische Wirkung bedingen. Schmiedeberg<sup>1)</sup> war der Ansicht, daß die Anwesenheit von Kohlenwasserstoffgruppen für die Wirkung der Narkotica der Fettreihe von grundsätzlicher Wichtigkeit sei, wenn auch wohl das ganze Molekül zur Wirkung gelange. Baumann und Kast<sup>2)</sup> glaubten, daß die Abspaltung der Äthylgruppen bei der narkotischen Wirkung der Disulfone das Wesentliche bedeuten und andere Forscher schrieben der Anwesenheit eines Halogen-, besonders des Chlor- und Bromatoms, die narkotische Wirkung zu (Binz l. c.). Sie waren also der Ansicht, daß erst eine Abspaltung dieser Gruppen erfolgen müsse, wenn die narkotische Wirkung zustande kommen soll. Zur Stütze ihrer Ansicht führten die genannten Forscher an, daß im allgemeinen um so größere narkotische Wirkungen zu erzielen seien, je mehr Äthylgruppen oder Halogenatome im Molekül vorhanden sind. Von den Gegnern dieser Auffassung wurde geltend gemacht, daß ein gesetzmäßiges Verhalten in dieser Beziehung nicht vorhanden sei, und daß die Substanzen durch den Eintritt neuer Äthylgruppen und Halogenatome in ihren physikalischen Eigenschaften so verändert würden, daß diese für die Größe der narkotischen Wirkung bestimmend würden. Es muß jedoch zugegeben werden, daß ein ganz bündiger Beweis für die Unrichtigkeit der chemischen Anschauungen durch die Analyse bisher nicht erbracht worden ist, aber auch vielleicht gar nicht zu erbringen ist. Denn angenommen, es spalte sich Chlor aus dem Chloroform ab, so bleibt dieses Chlor selbstverständlich nicht als freies Chlor nachweisbar bestehen, sondern müßte sich mit irgendeinem Zellbestandteil verbinden, sofern es überhaupt wirksam werden könnte, und entzöge sich dann entweder wegen seiner geringen Menge oder infolge seiner Bindungsart dem Nachweis. Andererseits muß zugegeben werden, daß die Anschauung von der „chemischen“ Wirksamkeit der Narkotica durch eine große Anzahl von Versuchen sich als unwahrscheinlich erwiesen hat, und die meisten Forscher, die sich mit diesem Gegenstand beschäftigt haben, wie H. H. Meyer (l. c.) und seine Schüler, sowie Kionka<sup>3)</sup>, Kwan<sup>4)</sup> und Takeda<sup>5)</sup>, kommen auf Grund ihrer Untersuchungen zu der Ansicht, daß nur das unzerlegte Molekül des Narkotics die narkotische Wirkung ausübe.

<sup>1)</sup> O. Schmiedeberg, Grundriß d. Arzneimittellehre, 7. Aufl. Leipzig 1919.

<sup>2)</sup> E. Baumann u. A. Kast, Zeitschr. f. physiol. Chemie **14**, 52, 1890.

<sup>3)</sup> H. Kionka, Arch. intern. de pharmacod. et de thé. **7**, 475, 1900.

<sup>4)</sup> F. P. Kwan, Arch. intern. de pharmacod. et de thé. **22**, 331, 1912.

<sup>5)</sup> S. Takeda, Arch. intern. de pharmacod. et de thé. **21**, 203, 1911.

# Ammoniak und Ammoniumsalze.

Von

Paul Trendelenburg-Rostock i. M.

Mit 4 Textabbildungen.

Ammoniak,  $\text{NH}_3$ , ist bei gewöhnlicher Temperatur gasförmig, sein spezifisches Gewicht ist bedeutend geringer als das der Luft (0,59). Es ist in Wasser sehr leicht löslich, bei  $0^\circ$  und normalem Druck werden von 1 Volumen Wasser 1148 Volumen Ammoniak aufgelöst. Ammoniak übertrifft also an Absorbierbarkeit durch Wasser alle anderen physiologisch in Betracht kommenden Gase. Auch in Alkohol, Äther und Öl ist Ammoniak gut löslich.

Wässrige Ammoniaklösungen reagieren alkalisch; es bildet sich die in isoliertem Zustande nicht bekannte Verbindung  $\text{NH}_4\text{OH}$ , Ammoniumhydroxyd, deren Moleküle in der wässrigen Lösung zum Teil in die Ionen  $\text{NH}_4$  und  $\text{OH}$  dissoziieren. Der Grad der (scheinbaren) Dissoziation ist jedoch ein geringer; in n-Lösung sind nur 0,4% des Ammoniaks dissoziiert, während eine normale Lösung von  $\text{KOH}$  77% dissoziierte Moleküle enthält. Die Ursache der schlechten Dissoziation liegt in dem unvollkommenen Übergang von  $\text{NH}_3$  in  $\text{NH}_4\text{OH}$ . Wenn sich nämlich  $\text{NH}_4\text{OH}$  in erheblicherem Maße bilden würde, so müßte sich die elektrische Leitfähigkeit der Ammoniaklösungen mehr der Leitfähigkeit der quartären Ammoniumbasen nähern. Sie bleibt aber weit hinter der der quartären Ammoniumbasen zurück, sie beträgt nach Bredig<sup>1)</sup> für eine  $\frac{1}{256}$  Normallösung nur 17,88 gegenüber 213 für eine gleich starke Lösung von Tetramethylammoniumhydroxyd.

Ammoniak vereinigt sich mit Säuren zu Salzen, in denen sich die  $\text{NH}_4$ -Gruppe wie ein einwertiges Metall verhält. Sehr oft ist in pharmakologischen Versuchen an überlebenden Organen oder niederen Organismen nicht genügend beachtet worden, daß die wäßrigen Lösungen der Salze je nach der Natur der bei der Salzbildung beteiligten Säure sauer oder alkalisch reagieren. Die Lösungen der Salze mit starken anorganischen Säuren reagieren z. B. erheblich sauer. Viele Angaben über Ammoniumsalzwirkungen bedürfen der Nachprüfung unter Kontrolle der Reaktion. Der Zustand der in die Körperflüssigkeiten gelangten Ammoniumsalze und des Ammoniaks wird von der Reaktion der betreffenden Körperflüssigkeit abhängig sein. Bei der Reaktion des arteriellen Blutes ist die Hauptmenge des Ammoniaks als  $\text{NH}_4$ -Ion, daneben aber ein kleiner Teil (etwa  $\frac{1}{2}\%$ ) als freie Base vorhanden. Je alkalischer die Reaktion, um so stärker der Anteil der freien Base und umgekehrt.

**Allgemeines über Ammoniak und Ammoniumsalzwirkung.** Die pharmakologische Wirkung von Ammoniaklösungen kann durch die undissoziierten

<sup>1)</sup> Nach W. Vaubel, Die physikalischen und die chemischen Methoden der quantitativen Bestimmung organischer Verbindungen. Berlin 1902.

$\text{NH}_3$ - und  $\text{NH}_4\text{OH}$ -Moleküle, durch die  $\text{NH}_4$ - oder die  $\text{OH}$ -Ionen ausgelöst sein. In einigen Fällen scheint eine Entscheidung, ob eine Wirkung der Moleküle oder Ionen vorliegt, möglich zu sein: so sind nach Mathews<sup>1)</sup> auf marine Eier, den quergestreiften Muskel oder den Nerven die undissoziierten Moleküle, nicht die Ionen, wirksam.

Andererseits konnte durch den Vergleich der Wirkungsstärke des Ammoniaks mit der anderer Basen, die stärker oder schwächer dissoziiert sind, festgestellt werden, daß der Einfluß des Ammoniaks auf manche Prozesse eine  $\text{OH}$ -Ionenwirkung ist. So nimmt an der hämolytischen Wirkungsstärke gemessen Ammoniak in der Reihe der Basen die gleiche Stelle ein, die ihm nach seinem Dissoziationsgrad zukommt [Fühner und Neubauer<sup>2)</sup>]. Gleiches gilt für die Beeinflussung der Blutkörperchenoxydationen [Grafe<sup>3)</sup>].

Sehr oft verläuft indessen die Wirkung des Ammoniaks zwar gleichsinnig mit der anderer Basen, aber sie ist stärker, als dem Dissoziationsgrad entspricht. Dies fanden z. B.: Loeb<sup>4)</sup> an der Oxydation und der Parthenogenese mariner Eier, Meyerhof<sup>5)</sup> an der Bakterienatmung, Harvey<sup>6)</sup> an Paramäcien, Waller<sup>7)</sup> an Froschnerven, Carlson<sup>8)</sup> am Limulusherzen, Endler<sup>9)</sup> an Spirogyrazellen, Weinland<sup>10)</sup> am Flimmerepithel, Bokorny<sup>11)</sup> an der Hefe.

Vermutlich hängt diese bevorzugte Stellung des Ammoniaks in der Basenreihe mit seiner guten Lipoidlöslichkeit und seinem leichten Eintritt in Zellen zusammen. Denn auch andere lipoidlösliche Basen fallen häufig aus der Reihe.

Die Wirkung der  $\text{NH}_4$ -Ionen auf Eiweiß und andere Kolloide gleicht der Wirkung der Alkalikationen. An Wirkungsstärke sind sie den  $\text{K}$ -Ionen benachbart, es folgen in an- oder absteigender Reihe (je nach dem Zustand des Kolloides) die  $\text{Na}$ - und  $\text{Li}$ -Ionen. Diese, oder eine nur wenig veränderte Reihenfolge, wurde z. B. festgestellt: von Hofmeister<sup>12)</sup> an der Quellung von Leim, von Pauli an dem Schmelz- und Erstarrungspunkt von Gelatine<sup>13)</sup> usw., an der Fällung und Gerinnung von Eiweiß<sup>14)</sup>, und an der Eiweißfällung durch Metallsalze<sup>15)</sup>, von Michaelis und Szent-Györgyi<sup>16)</sup> an der Fällung des Caseins, von Samec<sup>17)</sup> an der Quellungstemperatur der Stärke, von Höber<sup>18)</sup>

<sup>1)</sup> A. P. Mathews, Amer. Journ. of Physiol. **18**, 58 (1907).

<sup>2)</sup> H. Fühner und E. Neubauer, Archiv f. experim. Pathol. u. Pharmacol. **56**, 333 (1907); vgl. auch O. Gros, Biochem. Zeitschr. **29**, 350 (1910), und dagegen Sv. Arrhenius und Th. Madsen, Zeitschr. f. physikal. Chemie **44**, 7 (1903).

<sup>3)</sup> Ed. Grafe, Zeitschr. f. physiol. Chemie **79**, 421 (1912).

<sup>4)</sup> J. Loeb und H. Wasteneys, Journ. of biol. Chem. **21**, 153 (1915). — J. Loeb, Journ. of experim. Zool. **13**, 577 (1912).

<sup>5)</sup> O. Meyerhof, Archiv f. d. ges. Physiol. **165**, 229 (1916).

<sup>6)</sup> E. N. Harvey, Journ. of experim. Zool. **10**, 507 (1911). — Internat. Zeitschr. f. physik.-chem. Biol. **1**, 463 (1914).

<sup>7)</sup> A. D. Waller, Journ. of Physiol. **23**, Suppl. 19 (1898/99).

<sup>8)</sup> A. J. Carlson, Ergebn. d. Physiol. **8**, 441 (1909).

<sup>9)</sup> J. Endler, Biochem. Zeitschr. **45**, 359 (1912).

<sup>10)</sup> G. Weinland, Archiv f. d. ges. Physiol. **58**, 105 (1894).

<sup>11)</sup> Th. Bokorny, Archiv f. d. ges. Physiol. **152**, 365 (1913).

<sup>12)</sup> Fr. Hofmeister, Archiv f. experim. Pathol. u. Pharmacol. **280**, 210 (1891). Siehe auch M. H. Fischer und G. Moore, Amer. Journ. of Physiol. **20**, 330 (1907/08).

<sup>13)</sup> W. Pauli, Archiv f. d. ges. Physiol. **71**, 333 (1898).

<sup>14)</sup> W. Pauli, Beiträge z. chem. Physiol. u. Pathol. **3**, 225 (1903); Archiv f. d. ges. Physiol. **78**, 315 (1899); Beiträge z. chem. Physiol. u. Pathol. **5**, 27 (1904). Siehe auch R. Höber<sup>18)</sup>, A. P. Mathews, Amer. Journ. of Physiol. **14**, 203 (1905).

<sup>15)</sup> W. Pauli, Beiträge z. chem. Physiol. u. Pathol. **6**, 233 (1905).

<sup>16)</sup> L. Michaelis und A. von Szent-Györgyi, Biochem. Zeitschr. **103**, 178 (1920).

<sup>17)</sup> M. Samec, Kolloidchem. Beihefte **3**, 123 (1911).

<sup>18)</sup> R. Höber, Beiträge z. chem. Physiol. u. Pathol. **11**, 35 (1908).



an der Lecithinausflockung, sowie von Freundlich und Leonhardt<sup>1)</sup> an der Trübung anorganischer Kolloidlösungen.

Die gleiche Stellung der  $\text{NH}_4$ -Ionen zwischen den K-Ionen und den Na- und Li-Ionen ergab sich bei der vergleichenden Untersuchung der Giftwirkung von Ammonium- und Alkalisalzen auf tierische Zellen [Höber<sup>2)</sup>: Flimmer-epithel des Froschrachens; Lillie<sup>3)</sup>: Wimperbewegungen von *Mytilus edulis* und *Arenicolalarven*; Overton<sup>4)</sup>, Neilson<sup>5)</sup>, Höber<sup>6)</sup>, Reiss<sup>7)</sup>: Lähmung des quergestreiften Froschmuskels; Höber<sup>6)</sup>: Alterationsstrom am Muskel; Zoethout<sup>8)</sup>: Tonus der Skelettmuskeln; Overton<sup>4)</sup>, Mathews<sup>9)</sup>, Höber<sup>10)</sup>: Nervenlähmung und -quellung; Grützner<sup>11)</sup>, Loeb<sup>12)</sup>: sensible Nervenenden; Hirokawa<sup>13)</sup>, Gelhorn<sup>14)</sup>: Spermatozoen].

**Wirkung auf Fermente.** Ammoniak beeinflusst fermentative Vorgänge nach der gleichen Richtung wie andere Basen [Warburg<sup>15)</sup>: Atmung von Seeigeleiern; Loeb und Wasteneys<sup>16)</sup>: Atmung von *Arbaciae*iern; Grafe<sup>17)</sup>: Atmung von Vogelblutkörperchen; Bokorny<sup>18)</sup>: Hefezellengärung; Vernon<sup>19)</sup>: Oxydation in überlebenden Nieren; Meyerhof<sup>20)</sup>: Bakterienatmung]. Daß Ammoniak jedoch häufig stärker wirkt, als seinem Dissoziationsgrad entspricht, wurde schon erwähnt.

$\text{NH}_4$ -Ionen verursachen meist eine geringe Hemmung fermentativer Prozesse [Platinkatalase: Neilson<sup>21)</sup>; Pankreaskatalase: Neilson, Jacobson<sup>22)</sup>; Emulsinkatalase: Jacobson; Muskelkatalase: Santesson<sup>23)</sup>; Invertin: Cole<sup>24)</sup>; Ptyalin: Cole<sup>25)</sup>; Patten und Stiles<sup>26)</sup>; Trypsin: Kudo<sup>27)</sup>; Pepsin: Wolberg<sup>28)</sup>; Muskeloxydation: Thunberg<sup>29)</sup>].

Soweit in diesen Versuchen die Wirkungsstärke der  $\text{NH}_4$ -Ionen mit der anderer einwertiger Kationen verglichen wurde, fanden sich in der Regel keine sehr wesentlichen Unterschiede (vgl. u. a.: Jacobson, Santesson, Thunberg).

<sup>1)</sup> H. Freundlich und W. Leonhardt, Kolloidchem. Beihefte **7**, 172 (1915).

<sup>2)</sup> R. Höber, Biochem. Zeitschr. **17**, 518 (1909).

<sup>3)</sup> R. S. Lillie, Amer. Journ. of Physiol. **10**, 419 (1904); **17**, 89 (1906/07).

<sup>4)</sup> E. Overton, Archiv f. d. ges. Physiol. **105**, 176 (1904).

<sup>5)</sup> H. Neilson, Amer. Journ. of Physiol. **7**, 405 (1902).

<sup>6)</sup> R. Höber, Archiv f. d. ges. Physiol. **106**, 599 (1905).

<sup>7)</sup> E. Reiss, Zeitschr. f. Kinderheilk. **3**, 1 (1912).

<sup>8)</sup> W. D. Zoethout, Amer. Journ. of Physiol. **10**, 211, 373 (1904).

<sup>9)</sup> A. P. Mathews, Amer. Journ. of Physiol. **11**, 455 (1904).

<sup>10)</sup> R. Höber, Zentralbl. f. Physiol. **19**, 339 (1905).

<sup>11)</sup> P. Grützner, Archiv f. f. ges. Physiol. **58**, 69 (1894).

<sup>12)</sup> J. Loeb, Archiv f. d. ges. Physiol. **91**, 248 (1902).

<sup>13)</sup> W. Hirokawa, Biochem. Zeitschr. **19**, 291 (1909).

<sup>14)</sup> R. Gelhorn, Archiv f. d. ges. Physiol. **193**, 555 (1922), **196**, 358 (1922).

<sup>15)</sup> O. Warburg, Zeitschr. f. physiol. Chemie **66**, 305 (1910).

<sup>16)</sup> J. Loeb und H. Wasteneys, Journ. of biol. Chem. **21**, 153 (1915).

<sup>17)</sup> Ed. Grafe, Zeitschr. f. physiol. Chemie **79**, 421 (1912).

<sup>18)</sup> Th. Bokorny, Archiv f. d. ges. Physiol. **152**, 365 (1913).

<sup>19)</sup> H. M. Vernon, Journ. of Physiol. **39**, 149 (1909).

<sup>20)</sup> O. Meyerhof, Archiv f. d. ges. Physiol. **165**, 229 (1916).

<sup>21)</sup> C. H. Neilson und O. H. Brown, Amer. Journ. of Physiol. **10**, 225 (1904).

<sup>22)</sup> J. Jacobson, Zeitschr. f. physiol. Chemie **16**, 340 (1892).

<sup>23)</sup> Santesson, Skand. Archiv f. Physiol. **23**, 121 (1910).

<sup>24)</sup> S. W. Cole, Journ. of Physiol. **30**, 281 (1904).

<sup>25)</sup> S. W. Cole, Journ. of Physiol. **30**, 202 (1904).

<sup>26)</sup> J. B. Patten und P. G. Stiles, Amer. Journ. of Physiol. **17**, 26 (1906/07).

<sup>27)</sup> T. Kudo, Biochem. Zeitschr. **15**, 473 (1909).

<sup>28)</sup> L. Wolberg, Archiv f. d. ges. Physiol. **22**, 291 (1880).

<sup>29)</sup> T. Thunberg, Skand. Archiv f. Physiol. **22**, 406 (1909).

Die fördernde Wirkung, die Nasse<sup>1)</sup> und Heffter<sup>2)</sup> bei der Einwirkung von  $\text{NH}_4\text{Cl}$  auf Invertin feststellten, dürfte durch das Überwiegen der fördernden  $\text{Cl}$ -Ionenwirkung über die hemmende  $\text{NH}_4$ -Ionenwirkung zustande gekommen sein [Cole<sup>3)</sup>].

**Wirkung auf Bakterien, Pflanzen und niedere tierische Organismen.** Auf Bakterien [Boer<sup>4)</sup>, Paul und Krönig<sup>5)</sup>], Hefe [Bokorny<sup>6)</sup>] und Pflanzensamen [Bokorny<sup>7)</sup>, Traube und Marusawa<sup>8)</sup>] wirkt  $\text{NH}_3$  meist stärker ein, als seinem Dissoziationsgrad nach zu erwarten ist, z. T. stärker als  $\text{NaOH}$ . Ammoniumsalze hemmen oder töten Bakterien erst in starker Konzentration, während schwache Lösungen ohne jeden Einfluß sind [Koch<sup>9)</sup>, Bokorny<sup>10)</sup>, Gottbrecht<sup>11)</sup>]. Ebenso ist auch für höher stehende pflanzliche Organismen die Giftwirkung der Ammoniumionen eine ziemlich geringe. Keimende Mais- und Gerstenpflanzen werden erst durch Lösungen von Ammoniumchlorid geschädigt, die über 1:10 000 liegen [Meyer und Schultze<sup>12)</sup>, Loew<sup>13)</sup>]. Auch für Paramäcien, Opalinen und andere Infusorien sowie Funduluseier [Loew<sup>13)</sup>, Bokorny<sup>10)</sup>, Loeb<sup>14)</sup>] sind Ammoniumsalze von geringer Giftigkeit, während Fundulufische gegen  $\text{NH}_4$ -Ionen viel empfindlicher als gegen  $\text{Na}$ -Ionen sind [Loeb<sup>15)</sup>].

**Durchlässigkeit der Zellen für Ammoniak und Ammoniumsalze.** Ammoniak dringt als lipidlösliche Substanz sehr leicht in die pflanzlichen und tierischen Zellen ein: Overton<sup>16)</sup> und de Vries<sup>17)</sup> bemerkten nach Einbringen von verschiedenen Pflanzenzellen in Ammoniaklösungen das rasche Auftreten von Fällungs- und Färbungsreaktionen im Zellinnern, und mit Neutralrot gefärbte Zellen (Elodea, Spirogyren, Paramäcien [Harvey<sup>18)</sup>] und marine Eier [Harvey, Warburg<sup>19)</sup>]), zeigen bei Zugabe von Ammoniak einen Reaktionsumschlag, schon ehe die Funktionen der Zellen geschädigt sind. Ebenso leicht wie das Einwandern des Ammoniaks erfolgt auch das Herausdiffundieren. (Über die Permeabilität der roten Blutkörperchen siehe unten bei Besprechung der hämolytischen Wirkung).

Über das Verhalten der Ammoniumsalze gehen die Angaben aus-

<sup>1)</sup> O. Nasse, Arch. f. d. ges. Physiol. **11**, 138 (1875).

<sup>2)</sup> F. Heffter, Zentralbl. f. Physiol. **23**, 295 (1909).

<sup>3)</sup> S. W. Cole, Journ. of Physiol. **30**, 281 (1904).

<sup>4)</sup> O. Boer, Zeitschr. f. Hyg. **9**, 479 (1890). — v. Lingelsheim, Zeitschr. f. Hyg. **8**, 201 (1890).

<sup>5)</sup> Th. Paul u. B. Krönig, Zeitschr. f. physik. Chemie **21**, 1 (1896).

<sup>6)</sup> Th. Bokorny, Archiv f. d. ges. Physiol. **152**, 365 (1913).

<sup>7)</sup> Th. Bokorny, Biochem. Zeitschr. **43**, 453 (1912). — Archiv f. d. ges. Physiol. **156**, 443 (1914); **172**, 466 (1918).

<sup>8)</sup> J. Traube und T. Marusawa, Internat. Zeitschr. f. physikal.-chem. Biol. **2**, 370 (1915).

<sup>9)</sup> R. Koch, Mitteil. aus dem Kaiserl. Gesundheitsamt **1**, 234 (1881).

<sup>10)</sup> Th. Bokorny, Archiv f. d. ges. Physiol. **59**, 557 (1895); **64**, 262 (1896); **172**, 466 (1918).

<sup>11)</sup> C. Gottbrecht, Archiv f. experim. Pathol. u. Pharmakol. **23**, 385 (1889).

<sup>12)</sup> V. Meyer u. E. Schultze, Berichte d. Deutsch. chem. Gesellsch. **17**, I, 1554 (1884).

<sup>13)</sup> O. Loew, Archiv f. d. ges. Physiol. **35**, 516 (1885).

<sup>14)</sup> J. Loeb, Amer. Journ. of Physiol. **6**, 411 (1902).

<sup>15)</sup> J. Loeb, Biochem. Zeitschr. **66**, 277 (1914).

<sup>16)</sup> E. Overton, Arch. f. d. ges. Physiol. **105**, 176 (1904).

<sup>17)</sup> De Vries, nach M. Traube Mengarini u. A. Scala, Biochem. Zeitschr. **17**, 443 (1909).

<sup>18)</sup> E. N. Harvey, Journ. of experim. Zool. **10**, 507 (1911). — Americ. Journ. of Physiol. **31**, 335 (1912/13).

<sup>19)</sup> O. Warburg, Zeitschr. f. physiol. Chemie **66**, 305 (1910).

einander. Während Overton<sup>1)</sup> ein Eindringen von Ammoniumchlorid in ungeschädigte Muskelzellen nicht beobachtete, sind die roten Blutkörperchen nach Gryns<sup>2)</sup>, Koeppe<sup>3)</sup>, Hedin<sup>4)</sup>, Stewart<sup>5)</sup> u. a. für das Ammoniumchlorid und eine Reihe anderer Ammoniumsalze permeabel. Aber nach Höber<sup>6)</sup> sind die roten Blutkörperchen für Ammoniumsalze nur dann durchlässig, wenn die Lösungen so viel freies Ammoniak enthalten, daß die Membran geschädigt wird; ungeschädigte Erythrocyten lassen keine  $\text{NH}_4$ -Ionen durchtreten.

Bekanntlich werden die Membranen der roten Blutkörperchen bei Steigerung der Acidität der umgebenden Flüssigkeit ionenpermeabel; nach Straub und Meier<sup>7)</sup> bewirken die  $\text{NH}_4$ -Ionen wie andere Kationen, daß dies Durchlässigwerden schon bei relativ niedriger Acidität auftritt.

Auch die Nierenzellen des Frosches lassen Ammoniumchlorid leicht eindringen. Aus physiologischer Kochsalzlösung in isomolekulare Lösungen von Ammoniumchlorid gebracht, nehmen die Nierenzellen nach Siebeck<sup>8)</sup> große Mengen von Wasser auf: Ammoniumchlorid wandert durch die Zellwand, so daß das osmotische Gleichgewicht zwischen Zellinhalt und Zellumgebung gestört wird. Die Magenwand von *Aplysia* ist für  $\text{NH}_4\text{Cl}$  impermeabel [Botazzi<sup>9)</sup>]. Pflanzenzellen lassen Ammoniumchlorid zum Teil durchtreten [*Spirogyra*, Loew<sup>10)</sup>], zum Teil dagegen nicht [*Tradescantia*, Seltsam<sup>11)</sup>].

**Lokale Wirkung.** Die nach der Einwirkung von Ammoniaklösung auf die verschiedenen Schleimhäute oder nach der Injektion unter die Haut auftretenden Reizerscheinungen unterscheiden sich nicht von den nach anderen Alkalien beobachteten Lokalwirkungen.

Auch die bei Einatmung von Ammoniakdampf in die Lungen auftretenden sehr heftigen Reizerscheinungen von seiten der Schleimhäute der Luftwege und der Epithelien des Lungengewebes sind wohl auf Rechnung der in dem Sekret der Schleimhäute sich bildenden Hydroxylionen zu setzen.

Nach den Versuchen von Lehmann<sup>12)</sup> an Menschen werden schon 0,2 bis 0,3 Vol. pro Mille bei der Einatmung sehr unangenehm und heftig empfunden: in der Augen- und Nasenschleimhaut tritt beißender Schmerz auf, die Speicheldrüsen sezernieren vermehrt. Versuchstiere, die mehrere Stunden lang eine Ammoniakkonzentration von  $2\frac{1}{2}$  Vol. pro Mille einatmeten, erkrankten nach kurzer Zeit unter sehr starken Reiz- und Entzündungserscheinungen der Luftwege, 4—5 Vol. pro Mille sind oft lebensgefährlich, 1% wirkt manchmal schon akut tödlich durch Glottisödem oder subakut tödlich durch Lungenschädigungen. Bei der doppelten Konzentration pflegt der Tod rasch unter den Symptomen einer durch örtliche Reizwirkung bedingten Erstickung einzutreten.

Der Tod erfolgt also bei Einatmung von Ammoniakdämpfen steigender

<sup>1)</sup> E. Overton, Archiv f. d. ges. Physiol. **105**, 176 (1904).

<sup>2)</sup> G. Gryns, Archiv f. d. ges. Physiol. **63**, 86 (1896).

<sup>3)</sup> H. Koeppe, Archiv f. d. ges. Physiol. **67**, 189 (1897).

<sup>4)</sup> S. G. Hedin, Archiv f. d. ges. Physiol. **68**, 229 (1897); **70**, 525 (1898).

<sup>5)</sup> G. N. Stewart, Journ. of Phys. **24**, 211 (1899); **26**, 470 (1900/01).

<sup>6)</sup> R. Höber, Arch. f. d. ges. Physiol. **101**, 607 (1904).

<sup>7)</sup> H. Straub u. Kl. Meier, Biochem. Zeitschr. **98**, 228 (1919).

<sup>8)</sup> R. Siebeck, Archiv f. d. ges. Physiol. **148**, 443 (1912).

<sup>9)</sup> Ph. Botazzi und P. Enriques, Archiv f. (Anat. u.) Physiol. 1901, Suppl. 109.

<sup>10)</sup> O. Loew, Archiv f. d. ges. Physiol. **32**, 113 (1883).

<sup>11)</sup> A. Seltsam, Untersuchungen über die physikalisch-chemischen Eigenschaften und physiologischen Wirkungen der Salze der Alkalien und Erdalkalien. Diss. Erlangen 1903.

<sup>12)</sup> K. B. Lehmann, Archiv f. Hygiene **5**, 1 (1886); **34**, 272 (1899).



Konzentration infolge örtlicher Reizwirkungen, eine Resorption tödlicher Ammoniakmengen erfolgt in der Regel erst bei weiterer Steigerung der Konzentration, die zu einer so raschen Anreicherung von Ammoniak im Blut führt, daß die tödlichen Krämpfe vor dem Auftreten der die Glottis verlegenden Ödeme einsetzen (siehe unten).

**Resorption.** Die Resorption der in den Magendarmkanal eingebrachten Ammoniak- und Ammoniumsalzlösungen erfolgt, wie sich aus der Schnelligkeit des Auftretens der ersten Vergiftungssymptome ergibt — die Krämpfe können schon nach wenigen Minuten einsetzen — sehr rasch. Die  $\text{NH}_4$ -Ionen durchdringen die Darmwand leicht, so daß Ammoniumchloridlösungen aus dem Hundedünndarm rascher resorbiert werden als Natriumchloridlösungen [Höber<sup>1)</sup>, Wallace und Cushny<sup>2)</sup>].

**Resorption des Ammoniakgases durch die Atmungswege.** Bei der so großen Ammoniaklöslichkeit in Wasser wäre zu erwarten, daß das in der Inspirationsluft eingeatmete Ammoniak in großen Mengen durch die Sekrete der Luftwege und die die Alveolenzellen umgebende Feuchtigkeit aufgenommen und leicht in den Blutkreislauf resorbiert werden könnte. Tatsächlich fand auch Lehmann<sup>3)</sup>, daß bei Einatmen von Ammoniakdampf der Ammoniakgehalt der Expirationsluft der Versuchsperson ein viel geringerer war als der der Inspirationsluft: nur etwa 12½% des Ammoniaks gelangten wieder in die Ausatemungsluft.

Die Resorption des Ammoniaks vollzieht sich vorwiegend an den Schleimhäuten der Luftwege, während die Alveolenepithelien an ihr kaum beteiligt sind. Wird nämlich das Ammoniak in den Anfangsteil der Trachea eingeleitet, so steigt der Ammoniakgehalt des Blutes rasch und stark an [Höber<sup>4)</sup>, Magnus<sup>5)</sup>]. Wenn dagegen die das Gas zuleitende Kanüle bis zur Bifurkation der Trachea vorgeschoben wird, ist die Zunahme des Ammoniaks im Blute eine ganz geringe, solange die Ammoniakkonzentration in der Atemluft nicht so stark ist, daß die Alveolenzellen geschädigt werden [Magnus, vgl. dagegen Lipschitz<sup>6)</sup>]. Wenn Höber nach dem Einatmen starker Ammoniakkonzentrationen und McGuigan<sup>7)</sup> nach der Injektion von Ammoniumchloridlösungen direkt in die Luftwege und Lungen hinein ein Anwachsen des Ammoniaks im Blute auf das 10—20fache fanden, so liegt dies nach Magnus daran, daß die Lungenepithelien sekundär durchlässig geworden waren.

Diese Tatsachen lassen sich aber vielleicht ohne die Annahme von Magnus erklären, daß die Lungenepithelien eine spezifische Undurchlässigkeit für das Ammoniakgas haben. Mit Bohr<sup>8)</sup> und Herzfeld und Klinger<sup>9)</sup> scheint es möglich, daß die hohe  $\text{CO}_2$ -Spannung der Alveolarluft eine Undurchlässigkeit nur vortäuscht. Infolge der hohen  $\text{CO}_2$ -Spannung könnte die Acidität der die Lungenepithelien bedeckenden Flüssigkeit so hoch sein, daß in ihr kein freies

<sup>1)</sup> R. Höber, Archiv f. d. ges. Physiol. **70**, 624 (1898); **74**, 246 (1899).

<sup>2)</sup> G. B. Wallace und A. R. Cushny, Amer. Journ. of Physiol. **1**, 411 (1898).

<sup>3)</sup> K. B. Lehmann, Archiv f. Hygiene **17**, 324 (1893).

<sup>4)</sup> R. Höber, Archiv f. d. ges. Physiol. **149**, 87 (1912).

<sup>5)</sup> R. Magnus, Archiv f. experim. Pathol. u. Pharmacol. **48**, 100 (1902), R. Magnus, G. B. Sorgdrager und W. Storm van Leeuwen, Arch. f. d. ges. Physiol. **155**, 275 (1914).

<sup>6)</sup> W. Lipschitz, Archiv f. d. ges. Physiol. **176**, 1 (1919).

<sup>7)</sup> H. McGuigan, Journ. of Pharmacol. and experim. Therap. **4**, 453 (1913).

<sup>8)</sup> Ch. Bohr, Nagels Handbuch d. Physiologie des Menschen **1**, 156 (1909).

<sup>9)</sup> E. Herzfeld und R. Klinger, Archiv f. d. ges. Physiol. **173**, 385 (1919).

Ammoniak bestehen kann, solange die Einatmungsluft nicht mit Ammoniak überladen ist.

**Verhalten im Blut.** Im Säugetierblut ist eine geringe Menge Ammoniak enthalten;  $\frac{1}{2}\%$  derselben ist bei arterieller Blutreaktion als freie Base, der Rest als  $\text{NH}_4$ -Ion gelöst. Die Höhe des Gesamtammoniaks im Blute wird von den verschiedenen Autoren<sup>1)</sup> sehr verschieden angegeben, hauptsächlich wohl deshalb, weil beim Stehen [Folin und Denis] und besonders beim Erwärmen [Henriques und Christiansen] ein starkes Steigen der  $\text{NH}_3$ -Menge erfolgt. Dies durch Autolyse freiwerdende  $\text{NH}_3$  stammt aus nicht dialysierbaren Stoffen [Rohde<sup>2)</sup>]. Das Ammoniak ist auf Blutkörperchen und Plasma gleich verteilt; nach den Bestimmungen von Henriques und Christiansen enthält das frische Blut 0,2—0,4 mg  $\text{NH}_3$ -N auf 100 ccm, nach Nash und Benedict meist 0,1 mg.

Nach der intravenösen Injektion verschwinden Ammoniumsalze sehr rasch aus dem Blute [Petroff<sup>3)</sup>, Lange und Boehm<sup>4)</sup>]. So fanden Biedl und Winterberg<sup>5)</sup> bei Hunden  $\frac{1}{4}$  Stunde nach dem Ende der Injektion eine Ammoniakverminderung um rund 40—55% und nach  $\frac{1}{2}$  Stunde waren nur noch etwa 30% der sofort nach der Injektion festgestellten Ammoniakmenge im Blute enthalten. Ebenso beobachteten Kowalevsky und Markewicz<sup>6)</sup> eine sehr schnelle Abnahme der Ammoniakkonzentration im Blut; sie hatten dieselbe bei einem Hunde durch Infusion auf 5,7 mg in 100 ccm getrieben und erhielten  $\frac{1}{2}$  Stunde nach Beendigung der Infusion nur noch 1,16 mg pro 100 ccm. Nach Jacobson<sup>7)</sup> ist sogar schon 5 Minuten nach intravenöser Ammoniumcarbonatinjektion nur noch ein sehr kleiner Bruchteil des injizierten Ammoniaks im Blute wiederzufinden, und Henriques und Christiansen fanden 10 Minuten nach Ende einer Ammoniumacetatinfusion, durch die der  $\text{NH}_3$ -Gehalt im Blute eines Ziegenbockes von 0,27 mg (in 100 ccm) auf 0,97 mg gesteigert worden war, nur noch 0,55 mg.

Das schnelle Verschwinden des Ammoniaks aus dem Blute erklärt sich einerseits durch die rasche Umwandlung in Harnstoff (siehe unten), auf der anderen Seite ließ sich nachweisen, daß die Gewebe des Körpers — Leber, Muskel, Hirn, Milz usw. — das in das Blut injizierte Ammoniumsalz aufnehmen und daß sie bei isolierter Durchströmung mit ammoniakhaltigem

<sup>1)</sup> O. Folin, Zeitschr. f. physiol. Chemie **37**, 161 (1902/03). — A. J. Carlson u. C. Jacobson, Amer. Journ. of Physiol. **25**, 403 (1909/10). — C. L. Wolf u. McKim Marriott, Biochem. Zeitschr. **26**, 156 (1910). — A. Medwedew, Zeitschr. f. physiol. Chemie **72**, 410 (1911). — R. Hopkins u. W. Denis, Journ. of biol. Chemistry **10**, 407 (1911). — P. Albertoni, Archives internat. de Physiologie **11**, 29 (1912). — V. Scaffidi, Zeitschr. f. biolog. Technik u. Methodik **3**, 137 (1913). — R. Magnus, G. B. Sorgdrager und W. Storm van Leeuwen, Archiv f. d. ges. Physiol. **155**, 275 (1914). — J. Bang, Biochem. Zeitschr. **72**, 104 (1916). — V. Henriques u. E. Christiansen, Biochem. Zeitschr. **78**, 165 (1916) u. **80**, 297 (1916). — A. Hahn u. E. Kootz, Biochem. Zeitschr. **105**, 220 (1920). — G. D. Barnett, Journ. of biol. Chemistry **29**, 459 (1917). — Th. P. Nash u. St. R. Benedict, ebenda **48**, 463 (1921). — K. L. G. Andresen, Biochem. Zeitschr. **116**, 266 (1921). — S. A. Matthews, Americ. Journ. of Physiol. **59**, 459 (1922).

<sup>2)</sup> A. Rohde, Journ. of biol. Chemie **11**, 325 (1912).

<sup>3)</sup> A. Petroff, Virchows Archiv für patholog. Anatomie **25**, 91 (1861).

<sup>4)</sup> F. Lange, mitgeteilt von R. Boehm, Archiv f. experim. Pathol. u. Pharmakol. **2**, 364 (1874). — F. Lange, Physiologische Untersuchungen über das Verhalten und die Wirkung einiger Ammoniumsalze im tierischen Organismus. Diss. Dorpat 1874.

<sup>5)</sup> A. Biedl u. H. Winterberg, Archiv f. d. ges. Physiol. **88**, 140 (1902).

<sup>6)</sup> K. Kowalevsky u. M. Markewicz, Biochem. Zeitschr. **4**, 196 (1907).

<sup>7)</sup> C. Jacobson, Journ. of biolog. Chemistry **18**, 133 (1914).

Blute an Ammoniakgehalt zunehmen [Kowalevsky und Markewicz, Piccinini<sup>1)</sup>]. Auch noch nach der Herausnahme von Leber, Nieren und Darm verschwindet injiziertes Ammoniak sehr rasch aus dem Blute [Jacobson<sup>2)</sup>].

**Ausscheidung des Ammoniaks. 1. Durch die Lungen.** In das Blut gegebenes Ammoniak tritt in die Expirationsluft nicht über. Die negativen Resultate der älteren Untersucher, die bei Durchleiten der Expirationsluft durch Säuren oder Nesslerisches Reagens nach der subcutanen und intravenösen Injektion von Ammoniak oder von Ammoniumsalzen kein Ammoniak auffinden konnten [Schiffer<sup>3)</sup>, Lange<sup>4)</sup>, Rosenstein<sup>5)</sup>, Feder und Voit<sup>6)</sup> — nur Frerichs<sup>7)</sup> gibt an, nach intravenöser Injektion von Ammoniumcarbonat die expirierte Luft „mit Ammoniak überladen“ gefunden zu haben —], wurden in neuerer Zeit mit aller Sorgfalt wiederholt; aber immer blieb das Ergebnis gleich negativ, auch wenn starke Ammoniaklösung direkt in die Lungenarterie eingespritzt wurde [Magnus<sup>8)</sup>, Biedl und Winterberg<sup>9)</sup>].

Höber<sup>10)</sup> sieht in der Tatsache, daß die aus der Trachea austretende Luft ammoniakfrei ist, keinen Beweis dafür, daß auch die Luft der Alveolen ammoniakfrei gewesen ist. Infolge der überaus großen Löslichkeit des Ammoniakgases in Wasser könnte dieses in den Sekreten der Luftwege so vollkommen absorbiert werden, daß es sich dem Nachweis in der aus der Trachea austretenden Luft entzieht.

Diesem Einwand begegnete Magnus<sup>11)</sup> durch Versuche an isolierten Katzenlungen. Werden diese mit ammoniakhaltigem Blut durchströmt, so bleibt die aus den Bronchien austretende Luft ammoniakfrei, während das Ammoniak von den Lungenpleuren sehr bald abdunstet.

Die mutmaßlichen Gründe für diese scheinbare Undurchlässigkeit der Lungenepithelien für  $\text{NH}_3$  sind oben gegeben. Bei starker Steigerung des Ammoniakgehaltes im Blut auf Werte, die Ödem der überlebenden Katzenlungen erzeugen [Modrakowski<sup>12)</sup>], tritt  $\text{NH}_3$  durch die Lungenepithelien in die Expirationsluft über.

McGuigan maß die Ammoniakmengen, die durch Ausspülen einer Lunge mit physiologischer Kochsalzlösung bei Hunden in vivo vor und nach einer Ammoniakinjektion gewonnen werden konnten. Nach der Injektion einer mehrere Gramm betragenden Salmiakmenge stieg der Ammoniakgehalt des Waschwassers der Lunge auf über das 100fache des Normalwertes an. Die Versuche McGuigans dürften geringe Beweiskraft haben, da die Lungen wohl sicher stark geschädigt wurden.

**2. Durch die Nieren.** Nach den ersten Untersuchern, die sich mit der Ausscheidung des Ammoniaks durch die Nieren beschäftigten, sollte das Ammoniak der in den Organismus eingeführten anorganischen und organischen

<sup>1)</sup> G. Piccinini, Arch. ital. de Biol. **44**, 75 (1905).

<sup>2)</sup> C. Jacobson, Journ. of biolog. Chemistry **18**, 133 (1914).

<sup>3)</sup> Schiffer, Berl. klin. Wochenschr. **9**, 508 (1872).

<sup>4)</sup> F. Lange, l. c.

<sup>5)</sup> S. Rosenstein, Virchows Archiv für patholog. Anatomie **56**, 383 (1875).

<sup>6)</sup> L. Feder u. E. Voit, Zeitschr. f. Biol. **16**, 179 (1880).

<sup>7)</sup> Fr. Th. Frerichs, Archiv f. physiol. Heilkunde **10**, 399 (1851).

<sup>8)</sup> R. Magnus, Archiv f. experim. Pathol. u. Pharmakol. **48**, 100 (1902).

<sup>9)</sup> A. Biedl u. H. Winterberg, Archiv f. d. ges. Physiol. **88**, 140 (1902).

<sup>10)</sup> R. Höber, Arch. f. d. ges. Physiol. **149**, 87 (1912).

<sup>11)</sup> R. Magnus, G. B. Sorgdrager und W. Storm van Leeuwen. Archiv f. d. ges. Physiol. **155**, 275 (1914).

<sup>12)</sup> G. Modrakowski, Archiv f. d. ges. Physiol. **158**, 527 (1914).



Ammoniumsalze unverändert und sehr langsam — im Verlauf von mehreren Tagen — in den Harn wieder abgegeben werden [Neubauer<sup>1)</sup>, Lohrer<sup>2)</sup>]. Durch von Knierim, Salkowski, Schmiedeberg u. a. wurde jedoch später nachgewiesen, daß in der Regel das Ammoniak nicht als solches in dem Urin erscheint, sondern daß es im Organismus des Säugetieres durch Synthese in Harnstoff übergeht. Daher verursachen Nierenentfernung oder Schädigung durch Sublimat keine Zunahme der Ammoniakmenge im Blute [Henriques und Christiansen<sup>3)</sup>, Bang<sup>4)</sup>, Nash und Benedict<sup>5)</sup>]. Tritt bei Acidose  $\text{NH}_4$ -Salz in den Urin über, so nimmt Hasselbalch<sup>6)</sup> an, daß dies nicht durch Filtration, sondern durch aktive Sekretion der Nierenzellen geschieht. Nash und Benedict fanden bei experimenteller Acidose im Blute normale Ammoniakmengen. Da das Nierenvenenblut (normaler) Tiere immer etwas ammoniakreicher war wie das Carotis- oder Jugularisblut (statt 0,12 mg  $\text{NH}_3$ -N 0,18 mg im Durchschnitt), schließen sie, daß in den Nieren Ammoniak abgespalten wird und daß ein Teil dieses Ammoniaks der Sekretion in den Harn entgeht.

**Harnstoffsynthese bei Säugetieren.** Nicht in jedem Falle wird die Harnstoffsynthese des Ammoniaks im Säugetierorganismus durchgeführt. Wenn nämlich Ammoniak an eine starke anorganische Säure gebunden in den Körper eingegeben wird, so tritt bei carnivoren Tieren keine Harnstoffvermehrung im Harn auf, sondern das Ammoniak wird nahezu quantitativ als solches in kurzer Zeit durch die Nieren ausgeschieden [Salkowski<sup>7)</sup>].

Dies Verhalten gilt nicht für die Herbivoren, die das Ammoniak auch als Salz der starken anorganischen Säuren in Harnstoff verwandeln. Die Erklärung für diesen bei den verschiedenen Tierarten beobachteten Unterschied gaben Schmiedeberg<sup>8)</sup> und Hallervorden<sup>9)</sup>: die im Ammoniumsalz enthaltene Säure verhält sich im Organismus ebenso wie die entsprechende Menge freie Säure. Sie bindet alkalische Bestandteile des Körpers und verläßt mit diesen zusammen den Organismus. Bekanntlich stammt aber dieses Neutralisationsalkali aus verschiedenen Quellen.

Das herbivore Tier (Kaninchen) entgiftet Säuren durch Abgabe fixen Alkalis. Der gleiche Vorgang wird beobachtet, wenn eine anorganische Säure an Ammoniak gebunden gereicht wird. Das abgespaltene Ammoniak wird in Harnstoff umgewandelt und als solcher durch die Nieren ausgeschieden, während der saure Rest sich an das Blutalkali anlagert. Hierdurch muß es zu einer Acidose des Blutes kommen, die denn auch von Pohl und Münzer<sup>10)</sup> durch Untersuchung des Kohlensäuregehaltes des Blutes von Kaninchen, die einer subakuten Salmiakvergiftung ausgesetzt wurden, nachgewiesen wurde. Die Acidose des Blutes wird bei geeigneter Dosierung des Salmiaks in häufigen kleinen Teildosen so stark, daß sie den Tod der Tiere bewirkt: die Kaninchen erliegen nach einer subakuten Salmiakvergiftung nicht der basischen Kumpo-

<sup>1)</sup> C. Neubauer, Journ. f. prakt. Chemie **64**, 278 (1855).

<sup>2)</sup> J. Lohrer, Über den Übergang der Ammoniaksalze in den Harn. Diss. Dorpat 1862. Vgl. auch Referat im Archiv f. experim. Pathol. u. Pharmacol. **67**, 25 (1912).

<sup>3)</sup> V. Henriques und E. Christiansen, Biochem. Zeitschr. **78**, 165 (1916).

<sup>4)</sup> J. Bang, Biochem. Zeitschr. **72**, 147 (1916).

<sup>5)</sup> Th. P. Nash u. St. R. Benedict, Journ. of biol. Chemistry **48**, 463 (1921).

<sup>6)</sup> K. A. Hasselbalch, Biochem. Zeitschr. **74**, 1 (1916).

<sup>7)</sup> E. Salkowski, Zeitschr. f. physiol. Chemie **1**, 1 (1877/78).

<sup>8)</sup> O. Schmiedeberg, Archiv f. experim. Pathol. u. Pharmacol. **8**, 1 (1876).

<sup>9)</sup> E. Hallervorden, Archiv f. experim. Pathol. u. Pharmacol. **10**, 125 (1879).

<sup>10)</sup> J. Pohl u. E. Münzer, Archiv f. experim. Pathol. u. Pharmacol. **43**, 28 (1900).

nente, dem Ammoniak, sondern der mitgegebenen Säure; die Vergiftung wird gerade dann zur tödlichen, wenn in dem Salmiak die bei Säurevergiftungen als letal festgestellten Salzsäuremengen in den Körper eingeführt worden sind. Der Tod läßt sich durch Injektion von Alkalien abwenden.

Der Organismus des Hundes dagegen neutralisiert die anorganische Säurekomponente im wesentlichen mit Ammoniak. So erscheint in seinem Harn innerhalb 48 Stunden annähernd die gleiche Menge Ammoniak, die als salzsaures oder schwefelsaures Salz verfüttert wurde [nach Underhill<sup>1)</sup> vom Chlorid 41—52%, vom Phosphat 64%, vom Sulfat 29%, nach anderen Autoren weit höhere Prozentmengen]. Wenn man den Gehalt des Blutes der Hunde an Bicarbonaten durch reichliche Darreichung von pflanzensauren Alkalien

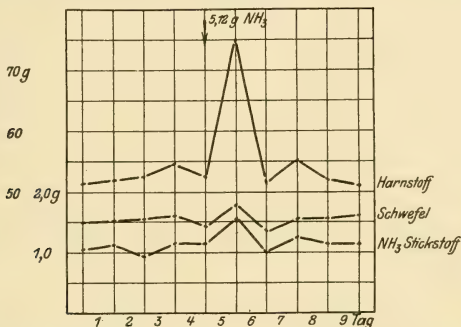


Abb. 1. Ausscheidung des Ammoniaks als Harnstoff.

Oberste Linie: Harnstoffausscheidung in g (Zahlen links).

Mittlere Linie: Schwefelausscheidung in g

Untere Linie: Ammoniakstickstoffausscheidung in g } (Zahlen rechts).

Am 5. Tag erhält der Hund von 33,5 Kilo 5,12 g Ammoniak als Carbonat.

Die Ammoniakausscheidung im Harn steigt nur sehr wenig an, die Hauptmenge des verfütterten Ammoniakstickstoffes wird als Harnstoff ausgeschieden. Aus der Vermehrung der Schwefelabgabe ergibt sich eine geringe Zunahme der Eiweißzersetzung.

[Nach einem Versuch von L. Feder und E. Voit, Zeitschr. f. Biol. **16**, 179 (1880).]

steigert, so kann ein beträchtlicher Teil der Anionen der anorganischen Ammoniumsalze nun an diese gebunden werden und der Organismus braucht nicht mehr in so starkem Maße auf das Ammoniak zurückzugreifen; in diesem Falle wird bis über die Hälfte des als Salmiak einverleibten Ammoniaks in Harnstoff verwandelt und als Harnstoff ausgeschieden [Munk<sup>2)</sup>]. Doch verläuft der Vorgang, der zur Entgiftung der anorganischen Säurekomponente der Ammoniumsalze führt, natürlich nicht einfach so, daß die beiden zusammen eingeführten Komponenten vor der Ausscheidung sich wieder zusammenfinden, sondern es bestehen zeitliche Differenzen in der Geschwindigkeit der Abgabe des Säurerestes und des Ammoniaks. Die Ausscheidung der Säure erfolgt beim Hunde rascher [Rumpf und Kleine<sup>3)</sup>].

<sup>1)</sup> Fr. P. Underhill, Journ. of biological Chemistry, **15**, 327 (1913).

<sup>2)</sup> J. Munk, Zeitschr. f. physiol. Chemie **2**, 29 (1878/79).

<sup>3)</sup> Th. Rumpf u. G. Kleine, Zeitschr. f. Biol. **34**, 65 (1896). — Th. Rumpf, Virchows Archiv für patholog. Anatomie **144**, 563 (1896). — Th. Rumpf u. O. Schumm, Zeitschr. f. physiol. Chemie **29**, 249 (1900).

Bei dem kohlen sauren Salz und bei den organischen Salzen des Ammoniums bestehen dagegen keine Unterschiede in der Ausscheidungsart; sowohl bei Kaninchen [Salkowski<sup>1)</sup>, Epstein<sup>2)</sup> u. a.] wie bei Hunden [Feder und Voit<sup>3)</sup>, Rumpf und Kleine<sup>4)</sup>, Underhill<sup>5)</sup>] treten höchstens Spuren unveränderten Ammoniaks im Urin auf, und der überwiegende Teil verläßt den Körper als Harnstoff (vgl. Abb. 1).

Der menschliche Körper verhält sich wie der des Fleischfressers. Nach der Einnahme von  $\text{NH}_4\text{Cl}$  geht ein erheblicher Teil des  $\text{NH}_4$  in Harnstoff über, die frei werdende Säure wird durch die Bicarbonate des Blutes neutralisiert, so daß alle Zeichen einer Acidose auftreten [Haldane<sup>6)</sup>].

Für das Studium der Giftwirkung des Ammoniums am Säugetier ergibt sich also hieraus, daß nur das kohlen saure Salz und die pflanzen sauren Salze ein reines, nicht durch die Wirkung der Säurekomponente gestörtes Bild geben.

Die Bildung des Harnstoffs erfolgt wahrscheinlich durch Wasseraustritt aus kohlen saurem Ammonium, vielleicht unter intermediärer Bildung von carbaminsaurem Ammonium:  $\text{CO}(\text{ONH}_4)_2 \rightarrow \text{CO} \begin{smallmatrix} \text{ONH}_2 \\ \text{ONH}_4 \end{smallmatrix} \rightarrow \text{CO}(\text{NH}_2)_2$  [Schmiedeberg<sup>7)</sup>];

die alte Theorie von der Synthese des Harnstoffs aus Ammoniak und Cyansäure nach Analogie der bekannten Wöhlerschen Harnstoffsynthese  $[(\text{CONH})_2 + 2\text{NH}_3 = 2(\text{CO} \cdot \text{NH}_2 \cdot \text{NH}_2)]$ , Salkowski<sup>1)</sup>] ist abzulehnen, zumal da Epstein<sup>2)</sup> feststellen konnte, daß aus einem Molekül Ammoniak nicht, wie es nach der Cyantheorie zu erwarten gewesen wäre, 2 Harnstoffstickstoffatome = 1 Harnstoffmolekül, sondern nur 1 Harnstoffstickstoffatom oder  $\frac{1}{2}$  Molekül gebildet werden.

Lichtwitz<sup>8)</sup> nimmt an, daß die Harnstoffsynthese durch Harnstoff gehemmt wird. Denn Hunde zeigen nach Harnstoffinjektion und -verfütterung eine Zunahme der im Harn ausgeschiedenen Ammoniakmengen bei gleichzeitiger relativer Abnahme der Harnstoffmengen. Nach Versuchen von Wakeman und Dakin<sup>9)</sup> an überlebenden Hundelebern ist jedoch die Harnstoffsynthese aus Ammoniumsalzen eine irreversible Reaktion.

Der Übergang des Ammoniaks in Harnstoff erfolgt sehr rasch; bei fortlaufenden Messungen des Harnstoffgehaltes in dem Blute von Hunden, denen intravenös Ammoniak infundiert wurde, fanden Kowalevsky und Markewicz<sup>10)</sup>, daß schon nach 5 Minuten langer Infusion von 10 mg Ammoniak pro Kilo und Minute der Harnstoffgehalt von etwa 7 auf 29 mg in 100 ccm Blut angestiegen war.

**Ammoniakausscheidung bei Fröschen und bei Vögeln.** Denselben Weg wie bei den Säugetieren geht das Ammoniak im Organismus der Frösche, die nach Poulsson<sup>11)</sup> auf Ammoniumsalzinjektion in ihren Exkreten eine starke Harnstoffvermehrung zeigen.

Der Organismus der Vögel (Hühner) führt dagegen das Ammoniak ent-

<sup>1)</sup> E. Salkowski, Zeitschr. f. physiol. Chemie **1**, 1 (1877/78).

<sup>2)</sup> A. A. Epstein, Biochem. Zeitschr. **23**, 250 (1910).

<sup>3)</sup> L. Feder u. E. Voit, Zeitschr. f. Biol. **16**, 179 (1880).

<sup>4)</sup> Th. Rumpf u. G. Kleine, l. c. S. 479.

<sup>5)</sup> Fr. P. Underhill, l. c. S. 479.

<sup>6)</sup> J. B. Haldane, Journ. of Physiol. **55**, 265 (1921).

<sup>7)</sup> O. Schmiedeberg, Archiv f. experim. Pathol. u. Pharmakol. **8**, 1 (1876).

<sup>8)</sup> L. Lichtwitz, Zeitschr. f. physiol. Chemie **77**, 402 (1912).

<sup>9)</sup> A. J. Wakeman u. H. D. Dakin, Journ. of biol. Chemistry **9**, 327 (1911).

<sup>10)</sup> K. Kowalevski u. M. Markewicz, Biochem. Zeitschr. **4**, 196 (1907).

<sup>11)</sup> E. Poulsson, Archiv f. experim. Pathol. u. Pharmakol. **29**, 244 (1892).



gegen den Angaben von von Knierim<sup>1)</sup>, der eine langsame Ausscheidung ohne Veränderung des Moleküls fand, in der Regel in Harnsäure über. Schröder<sup>2)</sup> erhielt nach Verfütterung von kohlenurem Ammonium nur 4–5% unverändert im Harn, gegen 80% wurden als Harnsäure wiedergefunden. von Knierims Resultate sind durch den Einfluß der Säurekomponente der von ihm verwendeten Ammoniumsalze starker anorganischer Säuren zu erklären: diese werden z. T. durch Ammoniak neutraliert [Pohl und Münzer<sup>3)</sup>, Kowalevsky und Salaskin<sup>4)</sup>, Milroy<sup>5)</sup>]. Außerdem werden die Bikarbonate zur Neutralisation herangezogen [Pohl und Münzer].

**Ort der Ammoniakumwandlung im Warmblüterorganismus.** Wenn wir den Ammoniakgehalt des Blutes des allgemeinen Körperkreislaufes nicht hungerner Tiere mit dem des Portalblutes vergleichen, so finden wir einen starken Unterschied zuungunsten des Blutes im allgemeinen Kreislauf: der Ammoniakgehalt des Portalblutes erfährt in der Leber einen starken Verlust. Nach Henriques und Christiansen beträgt der  $\text{NH}_3\text{-N}$ -Gehalt des Carotisblutes verdauender Kaninchen 0,2–0,4 mg auf 100 ccm, der des Portalblutes dagegen i. D. 0,68 mg. Ähnliche, z. T. auch weit größere Unterschiede gaben auch die älteren Untersucher an<sup>6)</sup>.

Einen einwandfreien Nachweis von der ammoniakbindenden Fähigkeit der Leber brachte, schon ehe jene Unterschiede im Ammoniakgehalt des Blutes bekannt waren, von Schröder<sup>7)</sup>, der die aus dem Körper entfernte Leber von Rindern und Hunden mit Blut durchströmte, dem kohlenurem oder organisches Ammoniumsalz zugesetzt worden war. Nach mehrstündiger Durchleitung stieg der Harnstoffgehalt des Blutes regelmäßig bis um 130% an. Isolierte Katzenlebern haben die gleiche Fähigkeit, Ammoniak in kurzer Zeit in Harnstoff umzuwandeln. Schon  $\frac{1}{2}$  Stunde nach Beginn der Durchströmung mit ammoniakhaltigem Blute ist im Durchschnitt 38% des zugesetzten Ammoniaks verschwunden [Carlson und Jacobson<sup>8)</sup>]. Nach Fiske und Karsner<sup>9)</sup> entspricht aber bei Durchblutungsversuchen an Kaninchen- und Katzenlebern der Harnstoff-N-Zuwachs nicht voll dem Ammoniak-N-Verlust. Nur 26–56% des verschwundenen Ammoniakstickstoffes wurden als Harnstoffstickstoff wiedergefunden. Andererseits gibt Löffler<sup>10)</sup> an, daß die Harnstoffbildung in der überlebenden Hundeleber den berechneten Betrag übersteigt. Sie bleibt aus, wenn zur Durchströmung der Leber statt Blut Ringerlösung verwendet wird [Clementi<sup>11)</sup>].

<sup>1)</sup> W. von Knierim, Zeitschr. f. Biol. **13**, 56 (1897).

<sup>2)</sup> W. Schröder, Zeitschr. f. physiol. Chemie **2**, 228 (1878/79).

<sup>3)</sup> J. Pohl u. E. Münzer, Archiv f. experim. Pathol. u. Pharmakol. **43**, 28 (1900).

<sup>4)</sup> K. Kowalevsky u. S. Salaskin, Zeitschr. f. physiol. Chemie **35**, 552 (1902).

<sup>5)</sup> T. H. Milroy, Journ. of Phys. **30**, 47 (1904).

<sup>6)</sup> V. Henriques u. E. Christiansen, Biochem. Zeitschr. **80**, 297 (1916). — S. Salaskin, Zeitschr. f. physiol. Chemie **25**, 449 (1898). — A. Biedl u. H. Winterberg, Archiv f. d. ges. Physiol. **88**, 140 (1902). (Hier finden sich die älteren mit fehlerhafter Methode gewonnenen Resultate referiert.) — W. Horodynski, S. Salaskin u. J. Zaleski, Zeitschr. f. physiol. Chemie **35**, 246 (1902). — G. Piccinini, Arch. ital. de Biol. **44**, 75 (1905). — O. Folin u. W. Denis, Journ. of biol. Chemistry **11**, 161 (1912). — Siehe auch S. A. Matthews, Amer. Journ. of Physiol. **59**, 459 (1922).

<sup>7)</sup> W. von Schröder, Archiv f. experim. Pathol. u. Pharmakol. **15**, 346 (1882); **19**, 373 (1885).

<sup>8)</sup> A. J. Carlson u. C. Jacobson, Americ. Journ. of Physiol. **25**, 403 (1909/10).

<sup>9)</sup> C. H. Fiske u. H. T. Karsner, Journ. of biol. Chemistry **16**, 399 (1913/14).

<sup>10)</sup> W. Löffler, Biochem. Zeitschr. **76**, 55 (1916) u. **85**, 213 (1918).

<sup>11)</sup> A. Clementi, Archivio di farmacol. sperim. **23**, 289; nach Maly's Jahresber. **47**, 180 (1919).

Die Erhöhung der Acidität des durchströmenden Blutes verursacht keine sichere Begünstigung der Harnstoffsynthese; Narkotika, Sauerstoffmangel, Blausäure wirken hemmend [Löffler<sup>1)</sup> 2)].

Auch bei Vögeln ist die Leber ein wichtiges Organ für die synthetische Umwandlung des Ammoniaks. Bei Durchblutung isolierter Gänselebern zeigt der Harnsäuregehalt des mit Ammoniumsalzen versetzten Blutes eine starke Zunahme [Kowalevsky und Salaskin<sup>3)</sup>, Izar<sup>4)</sup>, Milroy].

Neben der Leber müssen aber noch andere Organe der Säugetiere die Fähigkeit der Harnstoffsynthese aus Ammoniak haben, ihr kommt vermutlich nur die führende Rolle zu. Nach experimenteller Ausschaltung der Leberfunktion, sei es durch Anlegen einer Eckschen Fistel<sup>5)</sup>, sei es durch Verödung des Leberparenchyms mit Säureinjektion in den Ductus choledochus<sup>6)</sup> oder durch Total-exstirpation der Leber nach Eckscher Fistel<sup>7)</sup>, findet sich zwar infolge der Unmöglichkeit, das aus den Darmgefäßen zuströmende Ammoniak in der Leber umzubauen, in der Regel eine erhebliche Zunahme des Ammoniakgehaltes im Körperblut. Doch weisen Ausnahmefälle mit gleichbleibendem Ammoniakgehalt auf weitere Umwandlungsorte hin. Auch verläuft die Abnahme der durch Infusion erhöhten Ammoniakkonzentration des Blutes bei solchen leberlosen Tieren nicht regelmäßig und nicht wesentlich langsamer als bei denselben Tieren vor der Operation [Biedl und Winterberg], und diese Tiere zeigen keine deutliche Resistenzverminderung gegen Ammoniakvergiftung [Rothberger und Winterberg<sup>8)</sup>]. Schließlich findet sich nach der Entfernung der Leber und nach dem Anlegen einer Fistel zwischen Pfortader und Cava keine Abnahme des Harnstoffgehaltes im Blute [Nencki und Pawlow<sup>5)</sup>] und bei normalen Tieren ist der Harnstoffgehalt in dem Leber-venenblut kaum höher als im peripheren Venenblut [Taylor und Lewis<sup>9)</sup>]. Einstweilen ist es aber nicht gelungen, eine Harnstoffsynthese aus Ammoniumsalzen in anderen Organen des Körpers nachzuweisen; bei der Durchblutung von Muskeln oder von Nieren mit Ammoniumcarbonat oder -citratthaltiger Durchströmungsflüssigkeit fanden von Schröder<sup>10)</sup> und Salomon<sup>11)</sup> keinen Anstieg der Harnstoffwerte des Blutes.

Im Organismus der Vögel scheint die Leber in ausschließlicherem Maße als bei den Säugetieren die Ammoniakumwandlung zu bewirken. Nach der Exstirpation der Leber steigt der Ammoniakgehalt des Urins stark an, während die ausgeschiedene Harnsäure auf ein Zehntel und weniger des Normalwertes absinkt [Minkowski<sup>12)</sup>, Lang<sup>13)</sup>]. In welchem Umfange neben der

<sup>1)</sup> W. Löffler, Biochem. Zeitschr. **76**, 55 (1916) u. **85**, 213 (1918).

<sup>2)</sup> W. Löffler, Biochem. Zeitschr. **112**, 164 (1920).

<sup>3)</sup> K. Kowalevsky u. S. Salaskin, Zeitschr. f. physiol. Chemie **33**, 210 (1901).

<sup>4)</sup> G. Izar, Biochim. e Terap. sperim. **3**, 117; zit. nach Centrabl. f. Biochemie u. Biophysik **13**, 524 (1912).

<sup>5)</sup> M. Nencki u. J. P. Pawlow, Archiv f. experim. Pathol. u. Pharmacol. **38**, 215 (1897). — S. Salaskin u. J. Zaleski, Zeitschr. f. physiol. Chemie **29**, 517 (1900).

<sup>6)</sup> S. Salaskin, Zeitschr. f. physiol. Chemie **25**, 449 (1889).

<sup>7)</sup> A. Biedl u. H. Winterberg, Archiv f. d. ges. Physiol. **88**, 140 (1902). — H. Winterberg, Wiener klin. Wochenschr. **10**, 330 (1897). — V. Lieblein, Archiv f. exper. Pathol. u. Pharmacol. **33**, 318 (1894).

<sup>8)</sup> J. Rothberger u. H. Winterberg, Zeitschr. f. experim. Pathol. u. Therapie **1**, 321 (1905).

<sup>9)</sup> A. E. Taylor und H. B. Lewis, Journ. of biol. Chemistry **22**, 77 (1915).

<sup>10)</sup> W. von Schröder, Archiv f. experim. Pathol. u. Pharmacol. **15**, 364 (1882).

<sup>11)</sup> W. Salomon, Virchows Archiv für patholog. Anatomie **97**, 149 (1884).

<sup>12)</sup> O. Minkowski, Archiv f. experim. Pathol. u. Pharmacol. **21**, 41 (1886).

<sup>13)</sup> S. Lang, Zeitschr. f. physiol. Chemie **32**, 320 (1901).

Leber noch andere Organe die Harnsäuresynthese ausführen können, ist nicht untersucht.

Bisher ist es nicht gelungen, ein aus Ammoniak harnstoff- oder harnsäurebildendes Ferment aus dem Lebergewebe von Säugetieren oder Vögeln zu extrahieren; schon zerriebener Leberbrei hat jene synthetische Fähigkeit, die die in toto aus dem Körper entnommene und bei Körpertemperatur mit Blut durchströmte Leber selbst noch viele Stunden nach der Entfernung in starkem Maße besitzt, nicht mehr: die Harnstoff- und Harnsäurewerte zeigen auf Ammoniumsalzzusatz keine Vermehrung gegenüber den Kontrollen [Axenfeld<sup>1)</sup>, Schwarz<sup>2)</sup>, Spitzer<sup>3)</sup>, Wiener<sup>4)</sup>]. Dieser Befund ist unerwartet und bedarf weiterer Aufklärung, da in dem Leberbrei der Säugetiere schon normalerweise, ohne Ammoniumsalzzugabe, eine langsame Bildung von Harnstoff vor sich geht [Richet<sup>5)</sup>, Schwarz<sup>2)</sup>, Zanda<sup>6)</sup>].

**Allgemeines Vergiftungsbild. 1. Frosch.** Die Wirkungen der Ammoniumionen lassen sich am Frosch nur nach der Injektion der Base oder der organischen Salze rein erhalten. Bei der Einspritzung der Salze starker anorganischer Säuren kann die Wirkung der Säurekomponente das Vergiftungsbild stark stören. Nach L. Brunton und Cash<sup>7)</sup> fehlen in der Regel die für die Ammoniakvergiftung so typischen Krämpfe nach der Injektion des Jodids und Phosphates, das Chlorid soll dagegen nicht wesentlich anders wie das freie Ammoniak wirken.

Sehr bald nach der subcutanen Injektion von etwa 25 mg als Base oder organisches Salz gerät der Frosch in eine anscheinend durch sensible Reizung hervorgerufene Unruhe, dabei macht das Tier heftige Sprünge. Wenige Minuten später werden die Sprünge unsicher, und es macht sich ein Stadium herabgesetzter Reflexerregbarkeit bemerkbar: die Rückenlage wird ertragen und die willkürlichen Bewegungen werden eingestellt. Dieses Lähmungsstadium ist schnell durchlaufen, die Reflexe nehmen wieder zu, sie überschreiten das Normalmaß, und es tritt das Krampfstadium auf. Zunächst erfolgen, meist durch sensible Reize ausgelöst, einzelne krampfartige Zuckungen in der Körpermuskulatur, dann erscheinen einige kurze klonische Krämpfe, bei denen der Frosch gelegentlich heftig umhergeschleudert und auf den Rücken geworfen wird, bis sich plötzlich sämtliche Muskeln in mächtigem Tetanus zusammenziehen. Die Hinterbeine werden maximal gestreckt, und der Rumpf wird häufig emprosthotonisch gekrümmt. Der Krampf löst sich allmählich unter Flimmern der Muskeln. In der Mehrzahl der Fälle bleibt es bei diesem einen Tetanus, weitere Streckkrämpfe treten höchstens bei sensibler Reizung und nur abgeschwächt auf, denn rasch setzt das schließlich zum Tode des Tieres führende Koma ein. Die Reflexe, die schon während der Krämpfe auf ein Minimum herabgedrückt waren, schwinden ganz, und  $\frac{1}{2}$ — $\frac{3}{4}$  Stunde nach der Injektion ist die Lähmung eine vollständige [Heubel<sup>8)</sup>, Funke und Deahna<sup>9)</sup>, Rosenstein<sup>10)</sup>, Selige und Husemann<sup>11)</sup>].

<sup>1)</sup> Axenfeld, Arch. ital. de Biol. **11**, 133 (1889).

<sup>2)</sup> L. Schwarz, Archiv f. experim. Pathol. u. Pharmacol. **41**, 60 (1898).

<sup>3)</sup> W. Spitzer, Archiv f. d. ges. Physiol. **71**, 596 (1898).

<sup>4)</sup> H. Wiener, Beiträge z. chem. Physiol. u. Pathol. **2**, 42 (1902).

<sup>5)</sup> Richet, Compt. rend. de la Soc. de Biol. **118**, 1125 (1894).

<sup>6)</sup> G. B. Zanda, Archivio di farmacol. sperim. **11**, 125 (1911) und **12**, 418 (1912).

<sup>7)</sup> T. Lauder Brunton u. J. Th. Cash, Phil. Transact. 1884, 197.

<sup>8)</sup> E. Heubel, Archiv f. d. ges. Physiol. **9**, 263 (1874).

<sup>9)</sup> O. Funke u. A. Deahna, Archiv f. d. ges. Physiol. **9**, 416 (1874).

<sup>10)</sup> S. Rosenstein, Virchows Archiv für patholog. Anatomie **56**, 383 (1875).

<sup>11)</sup> A. Selige u. Th. Husemann, Archiv f. experim. Pathol. u. Pharmacol. **6**, 55 (1877).



**2. Säugetiere.** Auch bei den Säugetieren wird das Vergiftungsbild durch das gleichzeitige Auftreten zentraler Lähmung und starker Erregungserscheinungen beherrscht. Schon wenige Minuten nach der Injektion wird unter zunehmender motorischer Schwäche die Reflexerregbarkeit gesteigert, bei Hunden besonders auf akustische Reize hin. Die Speichelsekretion wird vermehrt, und bei Hunden erfolgt fast regelmäßig, auch nach subcutaner Injektion, Erbrechen. In der Kopf- und Halsmuskulatur erscheinen die ersten leichten klonischen Zuckungen, dann bricht plötzlich ein heftiger Tetanus der gesamten willkürlichen Muskulatur aus: die Beine werden maximal gestreckt, der Rücken krümmt sich opisthotonisch. Dieser Krampfanfall, der bei intravenöser Injektion schon nach Bruchteilen einer Minute eintreten kann, erstreckt sich auch auf Thoraxmuskulatur und Zwerchfell, so daß die Atmung aufhört; bei langer Dauer führt er zum Tode des Tieres durch Erstickung. Oder der Krampf löst sich rechtzeitig unter stoßweisen klonischen Konvulsionen und Muskelzittern, die Reflexerregbarkeit, die während des Krampfes ganz erloschen war, kehrt wieder und wird dann über die Norm gesteigert, so daß sensible Reize neue, immer schwächer werdende Anfälle von tetanischen Streckungen auslösen. Bald lassen sich keine Krampfanfälle mehr herbeiführen, und es tritt als Nacherscheinung ein komatöser Zustand auf, der zumal bei Hunden gelegentlich zu völliger Anästhesie und Bewußtlosigkeit führt, die stundenlang andauern können [Oppler<sup>1)</sup>, Petroff<sup>2)</sup>, Derken<sup>3)</sup>, Lange und Boehm<sup>4)</sup>, Funke und Deahna<sup>5)</sup>, Feltz und Ritter<sup>6)</sup>, Rosenstein<sup>7)</sup>, Hahn, Massen, Nencki und Pawlow<sup>8)</sup>, Harnack<sup>9)</sup>, Marfori<sup>10)</sup>, Carlson und Jacobson<sup>11)</sup>].

**Wirkung auf das Blut.** Ammoniak und ein Teil der Ammoniumsalze bewirken eine Auflösung der roten Blutkörperchen. Die hämolytische Wirkung der Ammoniaklösungen beruht zum wesentlichsten Teil auf der Anwesenheit der Hydroxylionen in den Ammoniaklösungen. Ammoniak nimmt als Hämolyticum in der Reihe anderer Basen die gleiche Stelle ein, die ihm auch bei Messung der elektrolitischen Leitfähigkeit zukommt [Fühner und Neubauer<sup>12)</sup>].

Bei dem Mischen einer Blutkörperchensuspension mit Ammoniak wird, ehe die Hämolyse beginnt, ein Teil des Ammoniaks von den Blutkörperchen aus der Lösung aufgenommen [Arrhenius und Madsen<sup>13)</sup>, Gros<sup>14)</sup>, Stadler und Kleemann<sup>15)</sup>]. Dieser Vorgang beruht nicht auf einer einfachen chemi-

<sup>1)</sup> S. Oppler, Virchows Archiv für patholog. Anatomie **21**, 260 (1861).

<sup>2)</sup> A. Petroff, Virchows Archiv für patholog. Anatomie **25**, 91 (1862).

<sup>3)</sup> L. Derken, Beiträge zur Kenntnis der Wirkung des Chlorammoniums. Diss. Marburg 1873.

<sup>4)</sup> F. Lange u. R. Boehm, l. c. S. 476.

<sup>5)</sup> O. Funke u. A. Deahna, l. c. S. 483.

<sup>6)</sup> V. Feltz u. E. Ritter, Journal de l'Anat. et de la Physiol. **10**, 311 (1874). — De l'Uremie experimentale. Paris 1881.

<sup>7)</sup> S. Rosenstein, Virchows Archiv f. pathol. Anat. **56**, 583 (1873).

<sup>8)</sup> M. Hahn, O. Massen, M. Nencki u. J. P. Pawlow, Archiv f. experim. Pathol. u. Pharmakol. **32**, 161 (1893).

<sup>9)</sup> E. Harnack, Arch. intern. de Pharmacodyn. et de Thérap. **12**, 185 (1904).

<sup>10)</sup> P. Marfori, Archiv f. experim. Pathol. u. Pharmakol. **33**, 71 (1894).

<sup>11)</sup> A. J. Carlson u. C. Jacobson, Amer. Journ. of Physiol. **28**, 133 (1911).

<sup>12)</sup> H. Fühner u. E. Neubauer, Archiv f. experim. Pathol. u. Pharmakol. **56**, 333 (1907).

<sup>13)</sup> Sv. Arrhenius u. Th. Madsen, Zeitschr. f. physikal. Chemie **44**, 7 (1903).

<sup>14)</sup> O. Gros, Archiv f. experim. Pathol. u. Pharmakol. **62**, 1 (1910); Biochem. Zeitschr. **29**, 350 (1910).

<sup>15)</sup> E. Stadler u. H. Kleemann, Biochem. Zeitschr. **36**, 301 (1911).

schen Bindung [Arrhenius und Madsen], sondern auf einer Adsorption des Ammoniaks durch die Erythrocyten, denn von einem bestimmten gleichbleibenden Quantum roter Blutkörperchen wird bei Zugabe wechselnder Ammoniakmengen nicht immer dieselbe Ammoniakmenge aus der Lösung entfernt, sondern diese steigt und fällt proportional der Konzentration der Ammoniaklösung [Gros]. Nähere Angaben über den Verlauf der Ammoniakhämolysen und seine Beeinflussung durch Temperatur und Salze geben die genannten Autoren. Über den Einfluß des Ammoniaks auf andere Hämolysen berichten Arrhenius<sup>1)</sup> und Fühner und Greb<sup>2)</sup>.

Einige Ammoniumsalze wirken in allen stärkeren Konzentrationen hämolytisch, und es gelingt bei diesen Salzen nicht, eine die Blutkörperchen nicht schädigende „isosmotische“ Konzentration herzustellen [z. B. bei Salmiak, Gryns<sup>3)</sup>, Hedin<sup>4)</sup>, Koeppe<sup>5)</sup>, Seltsam<sup>6)</sup>, Stewart<sup>7)</sup>]. Diese Hämolysen beruht vielleicht auf der Schädigung der Membranen durch die Reaktion der Lösungen.

Auf den Blutfarbstoff haben die Ammoniumsalze keinen spezifischen Einfluß [Preyer<sup>8)</sup>]. Doch können sie zum Teil, wie manche anderen Salze, die Umwandlung des Oxyhämoglobins in Methämoglobin sehr beschleunigen; nach Dittrich<sup>9)</sup> eignet sich stark konzentrierte Ammoniumsulfatlösung zur Darstellung von Methämoglobinkristallen aus hämolysiertem Blut.

Bei Fröschen, nicht aber bei Säugetieren, treten nach der Salmiakvergiftung in den Blutkörperchen tropfenförmige Kugeln auf [Heinz<sup>10)</sup>].

**Wirkung auf das Zentralnervensystem. 1. Frosch.** Schon das Bild der Ammoniakkrämpfe weist auf den zentralen Angriff hin. Wenn man einen Ischiadicus des Frosches vor der Ammoniakvergiftung durchtrennt, so fehlen in den von diesem Nerven innervierten Muskeln die klonischen und tetanischen Krämpfe; ebenso werden sie bei der Durchströmung von Ammoniaklösungen durch die Froschbeine vermißt, während die Isolierung einer Extremität von der Blutzirkulation das Auftreten von Krämpfen in diesem Beine nicht verhindert [Funke und Deahna<sup>11)</sup>].

Der Hauptangriffsort des Ammoniaks scheint in der Medulla oblongata zu liegen. Denn nur wenn diese mit der Muskulatur in nervöser Verbindung gelassen wird [Heubel<sup>12)</sup>], folgen auf die Injektion die typischen initialen klonischen Muskelzuckungen. Durch lokale Einwirkung geringer Mengen von Ammoniumsalzen auf eine von Heubel näher festgelegte Stelle am Boden des vierten Ventrikels lassen sich nach der kürzesten Zeit die heftigsten klonischen und tonischen Krämpfe erzielen. Das Rückenmark dagegen ist an

<sup>1)</sup> Sv. Arrhenius u. Th. Madsen, l. c. — Arrhenius, Biochem. Zeitschr. **11**, 161 (1908).

<sup>2)</sup> F. Fühner u. W. Greb, Archiv f. experim. Pathol. u. Pharmakol. **69**, 348 (1912).

<sup>3)</sup> G. Gryns, Archiv f. d. ges. Physiol. **63**, 86 (1896). Vgl. H. I. Hamburger, Osmotischer Druck und Ionenlehre. Wiesbaden 1902. I. S. 203 ff.

<sup>4)</sup> S. G. Hedin, Archiv f. d. ges. Physiol. **68**, 229 (1897); **70**, 525 (1898).

<sup>5)</sup> H. Koeppe, Archiv f. d. ges. Physiol. **67**, 189 (1897); **107**, 183 (1905); Archiv f. (Anat. u.) Physiol. 1895, 155.

<sup>6)</sup> A. Seltsam, Versuche über die physikalisch-chemischen Eigenschaften und physiologischen Wirkungen der Salze der Alkalien und Erdalkalien. Diss. Erlangen 1903.

<sup>7)</sup> G. N. Stewart, Journ. of Physiol. **24**, 211 (1899); **26**, 470 (1900/01).

<sup>8)</sup> W. Preyer, Die Blutkristalle. Jena 1871.

<sup>9)</sup> P. Dittrich, Archiv f. experim. Pathol. u. Pharmakol. **30**, 247 (1892).

<sup>10)</sup> A. Heinz, Handbuch d. experim. Pathol. u. Pharmakol. **1**, 396 (1905).

<sup>11)</sup> O. Funke u. A. Deahna, l. c. S. 483.

<sup>12)</sup> E. Heubel, Archiv f. d. ges. Physiol. **9**, 263 (1874).

dem Auftreten der Krämpfe nur wenig beteiligt. Denn sofort nach der Durchtrennung des Rückenmarkes lösen sich die tetanischen Krämpfe in den Muskeln, die ihre Innervation aus dem unterhalb der Schnittlinie gelegenen Rückenmarksschnitt beziehen [Rosenstein<sup>1)</sup>]. Doch können atypische und schwache Krampfwirkungen auch nach der Trennung des Rückenmarkes vom Großhirn noch auftreten, ebenso dann, wenn Ammoniumsalze direkt auf die freigelegte Rückenmarkssubstanz aufgetragen werden. Diese schwachen Krämpfe haben aber stets einen rein tetanischen Charakter, und es fehlen die anfänglichen klonischen Konvulsionen [Heubel, Landois<sup>2)</sup>].

Nach Auftragen von Ammoniumkarbonat auf die freigelegte Großhirnrinde treten nur Benommenheit, Trismus, motorischer Drang, dagegen keine Krämpfe auf [Landois].

Die Lähmung im späteren Stadium der Ammoniakvergiftung ist hauptsächlich durch Angriff am Zentralnervensystem bedingt, denn an dem vollkommen bewegungslosen Frosch ist die Erregbarkeit der Beinmuskeln vom Nervus ischiadicus aus nicht ganz erloschen.

**2. Säugetiere.** Ähnlich wie beim Frosch liegen die Verhältnisse bei den Säugetieren. Wieder fehlen die Krämpfe vollständig, wenn das gesamte Zentralnervensystem ausgeschaltet wird [Formànek<sup>3)</sup>]. Die Wirkung auf das vom Großhirn isolierte Rückenmark ist dagegen eine intensivere als bei dem Frosch, und nach Durchtrennung desselben bei Hunden können auch in den distal von der Schnittlinie liegenden Innervationsgebieten durch Ammoniakinjektion regelmäßig Krämpfe ausgelöst werden, doch treten sie in den mit dem Großhirn in nervöser Verbindung gelassenen Muskelgruppen des Vordertieres früher und in stärkerem Maße auf [Carlson und Jacobson<sup>4)</sup>]. Die Ursache für diese Abschwächung der reinen Rückenmarkskrämpfe beruht wohl ebenso wie das refraktäre Verhalten der von dem isolierten Rückenmark innervierten Muskeln des Meerschweinchens [Formànek<sup>3)</sup>] auf der nach der Durchschneidung einsetzenden hemmenden Schockwirkung, die in den Experimenten nicht genügend beachtet worden zu sein scheint.

Bei Dosen von Ammoniumsalzen, die unterhalb der krampferregenden liegen, und bei größeren Dosen ist vor dem Auftreten des ersten Anfalles eine lähmende Wirkung zu beobachten [Formànek<sup>5)</sup>], deren Natur ebenso wenig wie die des Komas nach den Krämpfen näher untersucht worden ist. Die Tatsache, daß die initiale lähmende Wirkung auch bei Tieren, die durch Entfernung der Epithelkörperchen tetanisch gemacht wurden, auftritt, beweist, daß die parathyreoprive Tetanie keine Ammoniakvergiftung sein kann [Voegtlin u. MacCallum<sup>6)</sup>].

Die Reizwirkung am Zentralnervensystem durch Ammoniak ist eine äußerst intensive, denn wie Rosenstein feststellen konnte, läßt sie sich durch Chloroform, Chloralhydrat und Morphinnarkose nicht unterdrücken. Das gegen Krämpfe anderer Ätiologie wirksame Calcium wirkt nach Carlson und Jacobson bei Ammoniakkrämpfen nicht antagonistisch, während nach Berkeley und Beebe<sup>7)</sup> sowohl Calcium als auch Strontium prompt wirksam

<sup>1)</sup> S. Rosenstein, Virchows Archiv f. pathol. Anat. **56**, 583 (1873).

<sup>2)</sup> L. Landois, Die Urämie. 1890.

<sup>3)</sup> E. Formànek, Arch. intern. de Pharmacodyn. et de Thérap. **7**, 229 (1900).

<sup>4)</sup> A. J. Carlson u. C. Jacobson, Amer. Journ. of Physiol. **28**, 133 (1911).

<sup>5)</sup> E. Formànek, Archiv f. Hygiene **38**, 1 (1900).

<sup>6)</sup> C. Voegtlin u. W. G. MacCallum, Journ. of Pharmacol. and experim. Therap. **2**, 421 (1911).

<sup>7)</sup> W. N. Berkeley u. S. P. Beebe, Journ. of med. Research **20**, 149 (1909).



ist. Bei Meerschweinchen kann die Krampfwirkung des Ammoniumbromides, die sich von der Wirkung anderer Ammoniumsalze nicht wesentlich unterscheidet, durch Zugabe anderer Bromsalze vollständig unterdrückt werden [Januschke und Inaba<sup>1)</sup>].

**Wirkung auf den Blutdruck.** 1. **Nach der Injektion.** Nach der intravenösen Injektion von Ammoniumsalzen (von etwa 15 mg  $\text{NH}_3$  pro Kilo aufwärts [Edmunds]; vgl. Abb. 2, S. 491) sinkt der Blutdruck unter Verlangsamung der Pulsfrequenz stark ab [Lange<sup>2)</sup>, Funke und Deahna<sup>3)</sup>, Edmunds<sup>4)</sup>]. Formànek<sup>5)</sup> sah vor der Pulsverlangsamung eine Beschleunigung. Schon nach wenigen Sekunden folgt dann eine Steigerung des Druckes unter Bestehenbleiben der Pulsverlangsamung und unter wellenförmigen Druckschwankungen. Die Senkung des Blutdruckes und die Pulsverlangsamung beruht nach Formànek in erster Linie auf einer zentralen Erregung des Vagus: nach Durchschneidung der beiden Vagi fehlen beide Erscheinungen vollständig, oder aber die Senkung ist viel geringer und nicht mehr von einer Pulsverlangsamung begleitet. Edmunds gibt dagegen an, daß Atropin- und Nicotininjektionen die Senkung nicht beeinflussen. Da die aus den Venen verschiedener Körpergebiete ausströmende Blutmenge während der Senkung nicht vermehrt ist, hält Formànek eine Beteiligung der Blutgefäße an der nach Vagotomie gelegentlich auftretenden geringen Senkung für ausgeschlossen, und er nimmt eine direkte hemmende Wirkung auf die Herzmuskulatur an. Aber auch in diesem Punkte wichen die Ergebnisse von Edmunds ab: die Splanchnicusgefäße erweiterten sich während der Drucksenkung.

Die Blutdrucksteigerung, die nach von der Helm<sup>6)</sup> über ein Viertel der Anfangshöhe betragen kann, erreicht nach Vagusausschaltung noch höhere Werte. Sie ist unabhängig von der Krampfwirkung des Ammoniaks und kommt auch nach Curarisierung der Tiere zur Erscheinung [Lange]. An ihrem Zustandekommen sind verschiedene Faktoren beteiligt. Einmal wird das Vasomotorenzentrum in der Medulla oblongata in vermehrten Erregungszustand versetzt, denn nach Ausschaltung desselben [Lange, Formànek] ist eine Abschwächung der blutdrucksteigernden Wirkung des Ammoniaks festzustellen. Aber die Trennung des Blutgefäßsystems von dem Gefäßzentrum des verlängerten Markes bewirkt keine völlige Ausschaltung der Steigerung, sie fehlt erst ganz oder nahezu vollständig nach der Zerstörung der offenbar ebenfalls durch Ammoniak erregten Rückenmarkgefäßzentren. Nach Fröhlich und Morita<sup>7)</sup> führt die lokale Einwirkung von Ammoniakdampf auf das freigelegte Gehirn und Rückenmark des Frosches zu starker Gefäßverengerung im Splanchnicusgebiet.

Die Blutgefäße selbst werden durch Ammoniakinjektion wenig beeinflusst. Die geringe gelegentlich nach Rückenmarkzerstörung noch eintretende Blutdrucksteigerung ist durch die den Herzschlag fördernde Wirkung des Ammoniaks hinreichend erklärbar.

Nach Abklingen der Vaguspulse oder besser nach vorheriger Atropininjektion beobachtet man auf der Höhe der Blutdrucksteigerung eine Be-

<sup>1)</sup> H. Januschke u. I. Inaba, Zeitschr. f. d. ges. experim. Med. **1**, 129 (1913).

<sup>2)</sup> F. Lange, l. c. S. 476.

<sup>3)</sup> O. Funke u. A. Deahna, l. c. S. 483.

<sup>4)</sup> A. Edmunds, Brit. med. Journ. **1**, 57 (1905).

<sup>5)</sup> E. Formànek, Arch. intern. de Pharmacodyn. et de Thérap. **7**, 229 (1900).

<sup>6)</sup> A. von der Helm, Versuche über einige arzneiliche Erregungsmittel. Diss. Bonn 1887.

<sup>7)</sup> A. Fröhlich und S. Morita, Arch. f. exper. Path. u. Pharm. **78**, 277 (1915).

schleunigung der Herzschläge. Sie ist geringer oder sie fehlt ganz, wenn das Halsmark zerstört oder die Ganglia stellata entfernt wurden, sie beruht mithin im wesentlichen auf einer Reizung des Acceleratorenzentrums, deren Effekt durch einen direkten Angriff am Herzen verstärkt wird [Formànek].

Die gesamten Erscheinungen gehen bei nicht tödlichen Dosen in wenigen Minuten vorüber; nach der intravenösen Injektion letaler Ammoniumsalzmengen erfolgt ein rascher diastolischer Herzstillstand, der durch Ausspülen des Kreislaufes mit großen Mengen physiologischer Kochsalzlösung unterbrochen werden kann [Formànek]. Kleinste Mengen von Ammoniumsalzen (z. B. 10 mg Ammoniumcarbonat bei Kaninchen) lassen die anfängliche Blutdrucksenkung vermissen, und es kommt zu einer sofortigen geringen Drucksteigerung [Backmann<sup>1</sup>], Meneguzzi<sup>2</sup>]. Bei der Durchblutung isolierter Kaninchenherzen wird durch schwache Ammoniumcarbonatlösungen (z. B. 0,05%) die Ausflußmenge aus dem Coronarkreislauf durch Verengung der Gefäße etwas vermindert [Backmann<sup>1</sup>].

Der Blutdruck von Rochen wird nach Hyde<sup>3</sup>) durch kleine Dosen von Salmiak gesteigert, große Dosen senken ihn.

Die Wirkung der Ammoniumionen auf die Blutgefäße überlebender Säugetierorgane besteht in einer kräftigen Erweiterung. Thomson<sup>4</sup>) fand Vermehrung der aus der isolierten Niere, Milz usw. ausströmenden Flüssigkeitsmenge auf das ca. 2—2½fache bei Zusatz von 1—2‰ Salmiak, und Magnus<sup>5</sup>) beobachtete an den Gefäßen isolierter Katzenlungen bei Durchströmung mit Ammoniakblut in manchen Fällen eine Erweiterung. Die von Müller<sup>6</sup>) an überlebenden Gefäßstreifen nach NH<sub>3</sub>-Zugabe bemerkte Kontraktion ist vielleicht Hydroxylionenwirkung. Sollmann<sup>7</sup>) fand bei der Durchströmung überlebender Nieren mit etwa 1proz. Ammoniumchloridlösung nur unwesentliche, nicht näher analysierte Veränderungen der Gefäßweite.

**2. Bei der Einatmung.** Bei der Einatmung konzentrierter Ammoniakdämpfe wird neben der Hemmung der Atmung (siehe unten) eine starke Hemmung der Pulsfrequenz und eine Steigerung des Blutdruckes beobachtet (vgl. Abb. 3, S. 493). Wenige Sekunden nach der Einatmung des Ammoniaks wird der Pulsschlag stark verlangsamt, es treten sehr ausgesprochene Vaguspulse auf [Kratschmer<sup>8</sup>), François-Franck<sup>9</sup>)], die längere Zeit über die Dauer des Atemstillstandes hinaus anhalten können. Der Blutdruck steigt trotz der Pulsverlangsamung um einige Zentimeter Quecksilber an, es erfolgt also gleichzeitig eine Verengung der Blutgefäße.

Diese reflektorischen Wirkungen auf Herz und Blutgefäße werden an den Endigungen des Trigemini ausgelöst; sie fehlen nach der Durchtrennung dieses Nerven und nach der Lähmung seiner Endigungen durch Cocainwirkung. Der Olfactorius dagegen ist an dem Zustandekommen des Reflexes

<sup>1</sup>) E. L. Backmann, Centralbl. f. Physiol. **26**, 166 (1912).

<sup>2</sup>) R. Meneguzzi, Archivio di farmacol. speriment. **14**, 411 (1913).

<sup>3</sup>) J. H. Hyde, Amer. Journ. of Physiol. **23**, 201 (1908/09).

<sup>4</sup>) H. Thomson, Über die Beeinflussung der peripheren Gefäße durch pharmakologische Agenzien, Diss. Dorpat 1886.

<sup>5</sup>) R. Magnus, G. B. Sorgdrager u. W. Storm van Leeuwen, Archiv f. d. ges. Physiol. **155**, 275 (1914).

<sup>6</sup>) Fr. Müller, Archiv f. Physiol. 1906, Suppl., 411.

<sup>7</sup>) T. Sollmann, Amer. Journ. of Physiol. **19**, 233 (1907).

<sup>8</sup>) F. Kratschmer, Sitzungsber. d. Kaiserl. Akad. d. Wissensch., Wien mathem.-naturw. Kl. **62**, II. 147 (1870).

<sup>9</sup>) François-Franck, Travaux de Laborat. de M. Marey **2**, 221 (1876); zit. nach Brodie u. Russell, Journ. of Physiol. **26**, 92 (1900/01).

unbeteiligt. Die hohen Vaguspulse fehlen natürlich nach Vagotomie, doch bleibt eine geringe nicht näher analysierte Pulsverlangsamung und die Blutdrucksteigerung bestehen. Eine Hemmung der Herztätigkeit konnten Brodie und Russell<sup>1)</sup> auch dann auslösen, wenn sie die ammoniakhaltige Luft unter Umgehung des Nasenweges direkt in die untere Trachea einatmen ließen. Sie nehmen an, daß diese Reflexwirkung durch die Lungenvagusfasern zentralwärts geleitet wird, während nach Craigne<sup>2)</sup> die Vagusdurchtrennung ohne Einfluß auf den Reflex ist. Vielleicht läuft die Erregung durch die Sympathicusnerven zentralwärts.

**Wirkung auf das Herz.** Auf das isolierte Herz von Warm- und Kaltblütern äußern die Ammoniumionen einen fördernden Einfluß. Nach Pickering<sup>3)</sup> wird das embryonale Hühnerherz, ebenso nach Carlson<sup>4)</sup> das Limulusherz, durch ganz schwache Ammoniaklösungen zu vermehrter Schlagfrequenz erregt. Das isolierte Froschherz [Ringer und Sainsbury<sup>5)</sup>] zeigt eine Zunahme der Kontraktionshöhe unter Verbreiterung der systolischen Spitze und anfänglicher Verkürzung der Latenzzeit. Lussana<sup>6)</sup> zeigte, daß das Schildkrötenherz von Ammoniumsalzen ebenfalls ausgesprochen fördernd beeinflusst wird und daß es sich hierbei um eine spezifische Ionenwirkung und nicht um allgemeine Salzwirkung handelt. Am isolierten Kaninchenherz wird die Amplitude der Kontraktionen schon durch sehr schwache Konzentrationen von Ammoniumcarbonat erheblich gesteigert [Backmann<sup>7)</sup>]; schon 0,005% ist schwach wirksam, eine zehnfach stärkere Konzentration kann die Amplitude der Kontraktionen für längere Zeit um etwa ein Viertel der Anfangskontraktionshöhe vermehren. Die Pulsfrequenz des überlebenden Herzens wird nicht immer und nicht im gleichen Sinne verändert. Stets sind die Frequenzzunahmen oder -abnahmen nur gering. Gleiches gilt für das Froschherz in situ [Cook<sup>8)</sup>].

Starke Konzentrationen von Ammoniumsalzen verringern die Amplitude, die Kontraktionshöhen nehmen bis zum völligen diastolischen Stillstand ab. [Limulusherz: Carlson<sup>4)</sup>, Meek<sup>9)</sup>; Froschherz: Ringer und Sainsbury, Heubel<sup>10)</sup>, Haberlandt<sup>11)</sup>; Warmblüterherz: Backmann]. Doch ist dieser Stillstand bei nicht allzu langer Einwirkung der Ammoniumsalze reversibel. Heubel und Haberlandt konnten eine Erholung der durch Eintauchen in konzentrierte Salmiaklösung zu starker Schrumpfung, weißer Verfärbung und völliger Unerregbarkeit gebrachten isolierten Froschherzen erzielen, wenn das Herz mit physiologischer Salzlösung ausgespült wird; innerhalb kurzer Zeit treten die Kontraktionen wieder auf, und als einzige Dauerschädigung bleibt eine starke Verlangsamung derselben und eine Lähmung des intrakardialen Vagusapparates [Haberlandt] bestehen. Calciumionen heben die Wirkung der Ammoniumionen auf das isolierte Froschherz teilweise auf [Ringer<sup>12)</sup>].

<sup>1)</sup> T. G. Brodie u. A. E. Russell, Journ. of Physiol. **26**, 92 (1900/01).

<sup>2)</sup> E. H. Craigne, Americ. Journ. of Physiol. **59**, 346 (1922).

<sup>3)</sup> J. W. Pickering, Journ. of Physiol. **14**, 382 (1893).

<sup>4)</sup> A. J. Carlson, Ergebn. d. Physiol. **8**, 371 (1909).

<sup>5)</sup> S. Ringer u. H. Sainsbury, Journ. of Physiol. **4**, 350 (1884).

<sup>6)</sup> F. Lussana, Arch. intern. de Physiol. **11**, 1 (1912); **13**, 415 (1913).

<sup>7)</sup> L. Backmann, Skand. Archiv f. Physiol. **20**, 5 (1907).

<sup>8)</sup> J. C. Cook, Amer. Journ. of Physiol. **24**, 263 (1909).

<sup>9)</sup> W. J. Meek, Amer. Journ. of Physiol. **21**, 230 (1908).

<sup>10)</sup> W. Heubel, Archiv f. d. ges. Physiol. **45**, 461 (1889).

<sup>11)</sup> L. Haberlandt, Zeitschr. f. Biol. **72**, 1 (1920).

<sup>12)</sup> S. Ringer, Journ. of Physiol. **18**, 425 (1895).



Ebenso wie am Skelettmuskel (siehe unten) ist Ammoniumchlorid auch am Froschherzmuskel elektromotorisch aktiv: wird die eine den Aktionsstrom ableitende Elektrode an eine mit Chlorammonium vergiftete Stelle gelegt, so tritt sofort an die Stelle des normalen Elektrokardiogrammes ein einphasischer Aktionsstrom, die Wirkung ist reversibel [Hermanns<sup>1)</sup>]. Die durch Ammoniak am ausgeschnittenen Froschherzen ausgelöste Contractur [Fröhlich und Pick<sup>2)</sup>] verläuft ohne elektrische Erscheinungen [de Boer und Fröhlich<sup>3)</sup>].

**Wirkung auf die Atmung.** 1. Nach der Injektion in das Blut oder unter die Haut. Frösche und Fische zeigen im Beginn der Vergiftung eine Beschleunigung der Atmung [Rosenstein<sup>4)</sup>, Selige und Husemann<sup>5)</sup>, Hyde<sup>6)</sup>], die im weiteren Verlauf in eine Verlangsamung und endlich in völligen Stillstand übergeht. Diese Atemlähmung ist vermutlich zentralen Ursprunges, denn sie ist ebenso wie die Lähmung der quergestreiften Muskeln der Beine schon zu einer Zeit vollständig, in der die Erregbarkeit der Muskeln vom Nerven aus noch nicht ganz erloschen ist.

Bei Säugetieren [Lange<sup>7)</sup>, Funke und Deahna<sup>8)</sup>] erfolgt sofort nach der intravenösen Injektion ein kurzer Stillstand der Atmung in Expirationsstellung (siehe Abb. 2). Nach wenigen Sekunden wird dann die Atemfrequenz stark gesteigert; die Dauer dieser Frequenzzunahme kann schon bei nicht krampferregenden Dosen über  $\frac{1}{4}$  Stunde betragen.

Über den Einfluß der Vagotomie auf die Ammoniakatemwirkung sind die Angaben geteilt. Lange vermißte alle Änderungen in den beschriebenen Erscheinungen, während Funke und Deahna den kurzen initialen Stillstand nach Vagotomie nicht erhielten und eine Verlangsamung der durch Ammoniakinjektion beschleunigten Frequenz, wie sie auch am normalen Tier auf Vagotomie erfolgt, beobachteten.

Während der tetanischen Krämpfe der quergestreiften Muskulatur steht die Atmung infolge der Mitbeteiligung der Thorax- und der Zwerchfellmuskulatur in Expirationsstellung vollständig still; bei langer Dauer des Krampfes ist Erstickung die Folge.

Das Atemvolumen zeigt trotz der starken Beschleunigung der Frequenz nach von der Helm<sup>9)</sup> selbst auf große intravenös injizierte Ammoniumsalzmengen bei Kaninchen eine nur geringe Steigerung, die höchstens wenige Minuten lang anhält. Nach subcutaner Injektion fehlt sogar jede Zunahme des Minutenvolumens, obgleich die Amplituden der einzelnen Atemschreiberexkursionen sehr viel größer werden und obgleich die Frequenz wieder eine allerdings geringere Neigung zur Beschleunigung zeigt. Nach Impens<sup>10)</sup> liegt der Grund für diese paradox erscheinende Tatsache darin, daß die normalerweise vollkommen koordiniert und synchron erfolgenden Bewegungen der

<sup>1)</sup> L. Hermanns, Zeitschr. f. Biol. **58**, 261 (1912).

<sup>2)</sup> A. Fröhlich u. E. Pick, Zeitschr. f. d. ges. experim. Med. **11**, 89 (1920); C. Amsler u. A. Fröhlich, ebenda **11**, 105 (1920).

<sup>3)</sup> S. de Boer u. A. Fröhlich, Archiv f. experim. Pathol. u. Pharmakol. **84**, 273 (1918).

<sup>4)</sup> S. Rosenstein, Virchows Archiv **56**, 385 (1875).

<sup>5)</sup> A. Selige u. Th. Husemann, Archiv f. experim. Pathol. u. Pharmakol. **6**, 55 (1877).

<sup>6)</sup> J. H. Hyde, Amer. Journ. of Physiol. **23**, 201 (1898/99).

<sup>7)</sup> F. Lange, S. 476.

<sup>8)</sup> O. Funke u. A. Deahna, S. 483.

<sup>9)</sup> A. von der Helm, Versuche über einige arzneiliche Erregungsmittel. Diss. Bonn 1887.

<sup>10)</sup> Impens, Arch. intern. de Pharmacodyn. et de Thérap. **6**, 149 (1899).

Pause  
↓

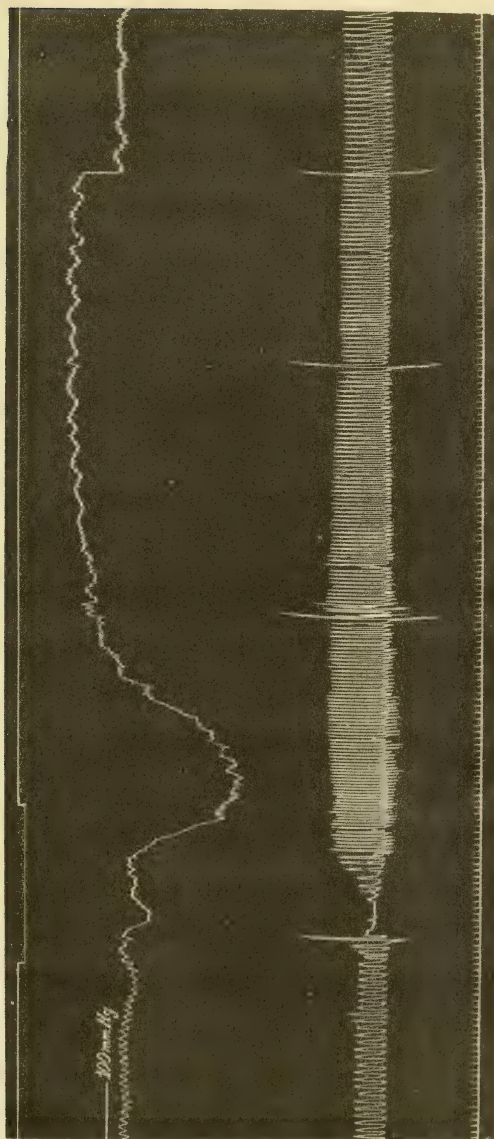


Abb. 2.

Kaninchen, 1,9 Kilo, Urethannarkose. Blutdruckschreibung mit Quecksilbermanometer, Atenschreibung durch Nasenkanüle und mit Mareyscher Kapsel. Zeitmarkierung = Sekunden.

Zwischen den beiden Teilen der Kurve 5 Minuten Pause.

Injektion von 40 mg Ammoniak als weinsaures Salz pro Kilo.

Thoraxmuskeln und des Zwerchfells nach Ammoniumsalzinjektion gestört werden. Die phrenischen und die thorakalen Atembewegungen vollziehen sich nun mit voneinander unabhängigem Rhythmus, so daß sich der Thorax schon in Inspirationsstellung befinden kann, während das Zwerchfell noch die expiratorische Bewegung ausführt. Daher fehlt trotz der Verstärkung der einzelnen Atembewegungen eine Zunahme der Gesamtleistung.

An jungen Kaninchen, deren Gehirn mit der Wintersteinschen Methode künstlich durchströmt wurde, vermißten Laqueur und Verzár<sup>1)</sup> jede erregende Wirkung der Ammoniakmoleküle und  $\text{NH}_4$ -Ionen auf das Atemzentrum.

**2. Bei der Einatmung von Ammoniakdämpfen.** Ammoniak löst als irrespirables Gas bei der Einatmung Reflexe aus, die das Vordringen des Gases in die tieferen Luftwege und in die Lungen vorübergehend aufhalten können. Hält man Kaninchen oder Katzen einen mit Ammoniaklösung getränkten Wattebausch vor die Nase oder bläst man in diese ammoniakhaltige Luft ein, so steht die Atmung augenblicklich in Expirationsstellung — in seltenen Fällen auch in Inspirationsstellung — still (Hering-Kratschmerscher Reflex). Erst nach einer Pause von mehreren Sekunden kommt die Atmung mit einem zunächst stark verlangsamten Rhythmus wieder in Gang (siehe Abb. 3).

Der Reflex nimmt seinen Weg durch den Nervus trigeminus, denn dessen Durchtrennung verhindert den Stillstand, während der Olfactorius und die sensiblen Fasern der Nervi laryngei unbeteiligt sind. Im Augenblick des Stillstandes wird die Stimmritze geschlossen; der Schluß der Stimmbänder löst sich erst mit Wiederauftreten der ersten Atembewegung [Kratschmer<sup>2)</sup>]. Durch eine reflektorische Erregung des Atemzentrum (z. B. durch elektrische Reizung des Vagus mit bestimmten Reizstärken) wird der expiratorische Stillstand zu einem inspiratorischen; den gleichen Effekt hat eine Steigerung der Erregbarkeit des Atemzentrums durch Strychnininjektionen; es zeigt sich eine Umkehr der hemmenden Reflexwirkung (expiratorischer Stillstand) in eine erregende (inspiratorischer Stillstand) [Seemann<sup>3)</sup>].

Leitet man Ammoniakdämpfe unter Ausschaltung des Nasenweges direkt in Trachea, Bronchien und Lungen ein, so tritt bei schwacher Konzentration der Ammoniakdämpfe eine Beschleunigung und Verflachung der Respiration ein, starke Konzentrationen bewirken nach wenigen flachen Atemzügen einen Stillstand in Expirationsstellung, der nach einigen Sekunden von seltenen tiefen Inspirationen unterbrochen wird. Schließlich übersteigt die Frequenz den Ausgangswert sehr bedeutend. Diese Reflexe werden bei Unterbrechung der Vagusbahnen durch Vagotomie oder bei einer durch starke Apnoë herbeigeführten Unerregbarkeit des Atemzentrums vollständig aufgehoben, sie beruhen auf einer Reizung der inspiratorischen Vagusfasern der Lunge durch die schwachen Ammoniakkonzentrationen und eine Reizung der expiratorischen Fasern durch die starken Konzentrationen [Knoll<sup>4)</sup>, Zagari<sup>5)</sup>]. Nach Cragne<sup>6)</sup> soll dagegen die afferente Bahn des Reflexes nicht durch die Vagi, sondern wahrscheinlich durch die Sympathici laufen. Cushny<sup>7)</sup> stellte fest, daß Morphin die Ammoniakatemreflexe verstärkt.

<sup>1)</sup> E. Laqueur u. F. Verzár, Archiv f. d. ges. Physiol. **143**, 395 (1912).

<sup>2)</sup> F. Kratschmer, Sitzungsber. d. Kaiserl. Akad. d. Wissensch. Wien, mathem.-naturw. Kl. **62**, II, 147 (1870).

<sup>3)</sup> J. Seemann, Archiv f. d. ges. Physiol. **91**, 313 (1902); Zeitschr. f. Biol. **54**, 153 (1911).

<sup>4)</sup> Ph. Knoll, Sitzungsber. d. Kaiserl. Akad. d. Wissensch. Wien **68**, III, 245 (1874).

<sup>5)</sup> J. Zagari, Archiv f. Physiol. 1891, 37.

<sup>6)</sup> E. H. Cragne, Americ. Journ. of Physiol. **59**, 346 (1922).

<sup>7)</sup> A. R. Cushny, Journ. of Pharmacol. and experim. Therap. **4**, 375 (1912/13).



Nach der Einatmung starker Ammoniakdämpfe sah Sihle<sup>1)</sup> bei Kaninchen fast regelmäßig eine vorübergehende Lähmung der Zwerchfellmuskulatur, deren Natur noch nicht genügend aufgeklärt ist; Sihles Ansicht, daß es sich möglicherweise um eine direkte Wirkung des durch die Lungen in das Zwerchfell diffundierenden Ammoniaks handeln könnte, scheint jedenfalls kaum richtig zu sein.

**Wirkung auf Muskulatur und Schleimhaut der Luftwege.** Die Muskulatur der Trachea und der Bronchien wird bei der Einatmung von Ammoniak spastisch kontrahiert [Kahn<sup>2)</sup>, Sihle<sup>3)</sup>]. Der Bronchospasmus soll nach Mag-

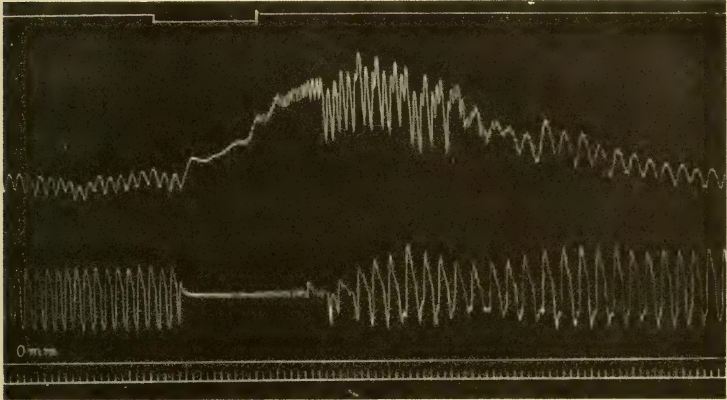


Abb. 3. Hering-Kratschmerscher Reflex beim Kaninchen.

Blutdruck mit Quecksilbermanometer (Nulllinie über der Zeitlinie), Atmung durch Nasenkanüle und Mareysche Kapsel registriert. Zeitmarkierung = Sekunden.

Während der markierten Zeit wird in das freie Nasenloch Ammoniakdampf geblasen. (Die feinen Zacken auf der Atmungskurve während des Respirationsstillstandes sind durch den Herzschlag verursacht.)

nus<sup>4)</sup> an der überlebenden, isolierten Katzenlunge fehlen; nach Dixon und Ransom<sup>5)</sup> soll er dagegen nicht nur nach Vagusausschaltung bestehen bleiben, sondern sogar noch an der Leiche auszulösen sein. Die isolierte überlebende Bronchialmuskulatur [Trendelenburg<sup>6)</sup>] verhält sich gegen Ammoniak ebenso wie die quergestreifte oder sonstige glatte Muskulatur (siehe unten): nach einer vorübergehenden Kontraktion folgt eine Erschlaffung. Ammoniumsalze dagegen bewirken eine reine Erschlaffung ohne anfängliche Verkürzung.

<sup>1)</sup> M. Sihle, Centralbl. f. Physiol. **17**, 238 (1903).

<sup>2)</sup> R. H. Kahn, Archiv f. Physiol. 1907, 388.

<sup>3)</sup> M. Sihle, Archiv f. Physiol. 1905, Suppl. 1; 1906, Suppl. 133.

<sup>4)</sup> R. Magnus, G. B. Sorgdrager u. W. Storm van Leeuwen, Archiv f. d. ges. Physiol. **155**, 275 (1914).

<sup>5)</sup> W. E. Dixon u. Fr. Ransom, Journ. of Physiol. **54**, 384 (1921).

<sup>6)</sup> P. Trendelenburg, Archiv f. experim. Pathol. u. Pharmakol. **69**, 79 (1912).

Die Flimmerbewegung der Trachealschleimhaut erfährt unter dem Einfluß von Ammoniumsalzen keine Verstärkung. Henderson und Taylor<sup>1)</sup> maßen die Geschwindigkeit der Fortbewegung von Speichelschleim auf der freigelegten Trachea von Hunden und sahen nach Mischen des Speicheltropfens mit schwachen (0,05 Proz.) Lösungen von Ammoniumcarbonat und -chlorid keine Beschleunigung der Fortbewegung.

Isolierte Flimmerepithelstücken aus der Rachen- oder Oesophagusschleimhaut von Kaltblütern (Frosch usw.) verhalten sich dagegen anders. Engelmann<sup>2)</sup> erhielt durch Überleiten von ammoniakhaltiger Luft über das Flimmerepithel eine starke Zunahme der Flimmerbewegung; die die Geschwindigkeit der Fortbewegung messende „Flimmeruhr“ gab Ausschläge, die den Ausgangswert um über 50% übertrafen. Auf die anregende Wirkung, die Weinland<sup>3)</sup> noch bei einer Ammoniaklösung der Konzentration 1 : 2000 beobachtete, folgt eine rasche Lähmung der Flimmerbewegung. Die gleiche fördernde Wirkung auf die Flimmerbewegung der Froschrachenschleimhaut und der Kiemenzellen von *Mytilus edulis* äußern auch die Ammoniumsalze, die ebenfalls nach längerer Einwirkung lähmen [Maxwell<sup>4)</sup>, Lillie<sup>5)</sup>, Höber<sup>6)</sup>, Seltsam<sup>7)</sup>].

**Wirkung auf Drüsen.** Nach jeder Anwendungsart kommt es bei Katze und Hund, weniger ausgesprochen gelegentlich auch beim Kaninchen, zu einer starken Reizung der Speicheldrüsen. Eins der ersten Symptome bei Einatmung von Ammoniakdämpfen ist nach Lehmann<sup>8)</sup> u. a. das Auftreten eines Speichelflusses. Seines schnellen Eintretens wegen haben wir ihn wohl als lokale Reizwirkung des im Mundspeichel sich lösenden Ammoniaks zu betrachten.

Neben dieser lokalen Reizung bewirken das Ammoniak oder die Ammoniumsalze auch nach ihrer Resorption oder Injektion in die Blutbahn Speichelfluß. Der Angriffspunkt dieser resorptiven Speichelnwirkung wurde von Henderson<sup>9)</sup> festgelegt; er liegt im Chordazentrum; denn nach der Durchtrennung der Chorda wird die Speichelsekretion vermißt.

Neben der Wirkung auf die Speicheldrüsen geht eine analoge, fördernde Wirkung auf die Drüsen der Bronchialschleimhaut einher. Henderson und Taylor<sup>1)</sup> nahmen an Katzen Messungen der mit der Expirationsluft aus den Lungen und Luftwegen abgegebenen Wassermengen vor und stellten nach intravenöser Injektion kleiner Ammoniakmengen eine mäßige Steigerung des Wassergehaltes der Expirationsluft fest (z. B. nach 40 mg intravenös von etwa 0,3 g Wasser in 20 Minuten auf 0,42, 0,34, 0,31 g in den folgenden gleich langen Versuchsperioden). Da die Wasserabgabe aus den Lungen wohl als konstant genommen werden kann, ist aus diesen Versuchen auf eine gewisse Erregung der Drüsensekretion der Bronchialschleimhaut zu schließen. [Vgl. dagegen die Resultate von Rossbach<sup>10)</sup>, der an der Trachealschleimhaut eine Sekretionshemmung durch Ammoniumchlorid beobachtete.]

<sup>1)</sup> V. E. Henderson u. A. H. Taylor, Journ. of Pharmacol. and experim. Therap. **2**, 153 (1910/11).

<sup>2)</sup> Th. W. Engelmann, Archiv f. d. ges. Physiol. **15**, 493 (1877).

<sup>3)</sup> G. Weinland, Archiv f. d. ges. Physiol. **58**, 105 (1894).

<sup>4)</sup> S. S. Maxwell, Amer. Journ. of Physiol. **13**, 154 (1906).

<sup>5)</sup> R. S. Lillie, Amer. Journ. of Physiol. **17**, 89 (1906/07). Vgl. auch R. S. Lillie, Amer. Journ. of Physiol. **10**, 419 (1904) u. **24**, 14 (1909).

<sup>6)</sup> R. Höber, Biochem. Zeitschr. **17**, 518 (1909).

<sup>7)</sup> A. Seltsam, l. c. S. 485.

<sup>8)</sup> K. B. Lehmann, Archiv f. Hyg. **5**, 1 (1886).

<sup>9)</sup> V. E. Henderson, Journ. of Pharmacol. and experim. Therap. **2**, 1 (1910/11).

<sup>10)</sup> M. E. Rossbach, Berl. klin. Wochenschr. **9**, 281 (1882).

Entgegen älteren Angaben ist eine Erregung der Schweißdrüsen nach von der Helms<sup>1)</sup> Versuchen an Katzen nicht vorhanden; nach großen subcutanen Ammoniumsalzinjektionen geraten die Schweißdrüsen der Pfotenballen in keine eigentliche Schweißsekretion, und es findet sich höchstens eine geringe Zunahme der Feuchtigkeit.

Ob Ammoniak auch Leber und Pankreas zu vermehrter Sekretion anregt, ist unbekannt. Nach Asher und Busch<sup>2)</sup> steigt die Menge der Leberlymphe des Hundes nach Ammoniumsalzeinspritzung meist an. Aber bei einer Nachprüfung dieser Versuche erhielt Bainbridge<sup>3)</sup> keine eindeutigen Ergebnisse.

Die Harnmenge wird nach Ammoniumsalzverfütterung bei Hunden vermehrt. Bei täglicher Darreichung von nicht ganz 0,1 g  $\text{NH}_3$  (als Citrat) pro Kilo stieg z. B. die Harnmenge von durchschnittlich 460 ccm pro die auf 600 pro die [Underhill und Goldschmidt<sup>4)</sup>]. Kaninchen zeigen dagegen bei der Dauerinfusion wechselnder Ammoniumchloridmengen keine Harnzunahme [Meneguzzi<sup>5)</sup>].

In dem Parenchym der Leber können nach subakuter Ammoniakvergiftung oder nach längerer Darreichung sonst nicht toxisch wirkender Ammoniumsalzmengen schwere degenerative Erscheinungen auftreten. Harnack<sup>6)</sup> sah nach Vergiftung einer Katze mit Ammoniaklösung bei der Sektion am folgenden Tage eine enorme Verfettung der Leber, Joannowics<sup>7)</sup> fand nach längerer Darreichung von Ammoniumsalzen bei Kaninchen cirrhotische Veränderungen, Zelldegenerationen und Regenerationsvorgänge.

**Wirkung auf Nervenendigungen und Nervenstämmе.** An den sensiblen Nervenendigungen bewirkt Ammoniak heftige Reizerscheinungen [Grützner<sup>8)</sup>, Hacker<sup>9)</sup>]. Daß nach den Messungen Grützners das Ammoniak in Hautschnittwunden in weit kürzerer Zeit schmerzerregend wirkt, wie andere und stärker dissoziierte Basen, kann mit der Lipoidlöslichkeit zusammenhängen. Doch kommt vermutlich auch den  $\text{NH}_4$ -Ionen eine schmerzerregende Wirkung zu: eine  $\frac{1}{2}$  normale Salmiaklösung verursacht schon nach wenigen Sekunden einen starken Schmerz in der Hautschnittwunde, während eine gleich starke Kochsalzlösung so gut wie unwirksam ist.

Auf die Geschmacksnerven der menschlichen Zunge wirken die  $\text{NH}_4$ -Ionen stärker als andere einwertige Kationen ein [Höber<sup>10)</sup>], in ihrer erregenden Wirkung auf die sensiblen Nervenenden der Froschhaut und der Wurmhaut stehen sie zwischen den Na- und K-Ionen [Loeb<sup>11)</sup>, Parker und Metcalf<sup>12)</sup>].

Die markhaltigen Nervenstämmе werden dagegen durch Ammoniak nicht im geringsten erregt. Ältere Versuche mit entgegengesetztem Ergebnis<sup>13)</sup> sind durch

<sup>1)</sup> A. von der Helm, Versuche über einige arzneiliche Erregungsmittel. Diss. Bonn 1887.

<sup>2)</sup> L. Asher und F. W. Busch, Zeitschr. f. Biol. **40**, 333 (1900).

<sup>3)</sup> F. A. Bainbridge, Journ. of Physiol. **28**, 204 (1902).

<sup>4)</sup> Fr. P. Underhill und S. Goldschmidt, Journ. of biological Chemistry **15**, 341 (1913).

<sup>5)</sup> R. Meneguzzi, Archivio di farmacol. speriment. **14**, 411 (1913).

<sup>6)</sup> E. Harnack, Arch. intern. de Pharmacodyn. et de Thérap. **12**, 185 (1904).

<sup>7)</sup> G. Joannowics, Arch. intern. de Pharmacodyn. et de Thérap. **12**, 35 (1904). (Hier sind die Versuche von Rovighi und Portioli über Lebercirrhose nach Ammoniumsalzvergiftung zitiert.)

<sup>8)</sup> P. Grützner, Archiv f. d. ges. Physiol. **58**, 69 (1894).

<sup>9)</sup> Fr. Hacker, Zeitschr. f. Biol. **64**, 224 (1914).

<sup>10)</sup> R. Höber u. F. Kiesow, Zeitschr. f. physikal. Chemie **27**, 601 (1898).

<sup>11)</sup> J. Loeb, Archiv f. d. ges. Physiol. **91**, 248 (1902).

<sup>12)</sup> G. H. Parker u. C. R. Metcalf, Amer. Journ. of Physiol. **17**, 55 (1906).

<sup>13)</sup> Vgl. R. Hermann, Handbuch d. Physiol. **2**, I, 101.



die Versuche von Kühne<sup>1)</sup>, Emanuel<sup>2)</sup>, Fröhlich<sup>3)</sup> und Schall<sup>4)</sup> endgültig widerlegt. Weder motorische noch sensible Nervenstämmen vom Frosch oder Kaninchen lassen bei Auftropfen starker Ammoniaklösungen irgendein Zeichen von Erregung erkennen: die vom Ischiadicus innervierten Muskeln zeigen keine Zuckungen, der Blutdruck und die Pulsfrequenz werden bei Applikation des Ammoniaks auf den Vagus oder den Ischiadicus nicht beeinflusst; strychninisierte Frösche, bei denen der leichteste sensible Reiz einen Tetanus bewirkt, verfallen bei Betropfen des Ischiadicus mit Ammoniaklösung nicht in einen Krampfanfall. Ohne alle initialen Erregungserscheinungen wird der Nerv innerhalb weniger Sekunden gelähmt [Schenck<sup>5)</sup>]; diese Lähmung ist irreversibel.

Die Nervenlähmung scheint keine reine Hydroxylionenwirkung zu sein. Denn die Ammoniaklösungen wirken auf den Froschischadicus wieder stärker als isomolekulare, viel stärker dissoziierte Natriumhydroxydlösungen [Waller<sup>6)</sup>]. Mathews<sup>7)</sup> hält die  $\text{NH}_3$ - oder  $\text{NH}_4\text{OH}$ -Moleküle für den wirksamen Anteil. Außerdem heben auch Ammoniumsalze die Leitfähigkeit motorischer Nervenfasern auf, sie sind nach Mathews<sup>8)</sup> etwas schwächer als Kaliumsalze wirksam, und Overton<sup>9)</sup> fand als nervenlähmende Grenzkonzentration die gleiche Konzentration, die die Muskulatur lähmt.

Nach Bethe<sup>10)</sup> kann bei vorsichtiger, aber völliger Lähmung des Ischiadicus beim Hund die periphere Degeneration der Nerven viel längere Zeit hindurch ausbleiben, als es nach der Durchtrennung der Fall ist. (Siehe auch Schall.)

Die von Wiki<sup>11)</sup> an Meerschweinchen beobachtete schwache analgesierende Wirkung blutisotoner, neutraler Ammoniumsalze scheint nach Hacker<sup>12)</sup> eine Funktion des Säureanteils der Salze zu sein.

Die marklosen Nervenstämmen, welche die Chromatophoren von Cephalopoden innervieren, verhalten sich anders als die markhaltigen Nervenstämmen der Wirbeltiere, sie werden durch Ammoniak und durch Ammoniumsalze sehr stark erregt [Hofmann<sup>13)</sup>].

An den motorischen Nervenenden von Fröschen, die mit Ammoniumsalzen vergiftet wurden, erfolgt eine schwache Lähmung nach Art der Curarelähmung; in einem bestimmten Stadium ist die Reizung des Ischiadicus ohne Erfolg, während direkte Muskelreizungen noch schwache Zuckungen auslösen [L. Brunton und Cash<sup>14)</sup>, Bufalini<sup>15)</sup>]. Am isolierten Gastrocnemius-Ischiadicuspräparat des Frosches fand Overton<sup>9)</sup>, daß die curareartige Wirkung von Ammoniumchlorid nur schwach ist. Wird das Präparat aus 0,7% NaCl-Lösung in eine Lösung von 0,6% NaCl + 0,092%  $\text{NH}_4\text{Cl}$  gebracht,

<sup>1)</sup> W. Kühne, Archiv f. Physiol. 1859, 213; 1860, 315.

<sup>2)</sup> G. Emanuel, Archiv f. Physiol. 1905, 482.

<sup>3)</sup> Fr. W. Fröhlich, Archiv f. d. ges. Physiol. **113**, 418, 433 (1906).

<sup>4)</sup> L. Schall, Zeitschr. f. d. ges. exp. Med. **11**, 1 (1920).

<sup>5)</sup> E. Schenck, Ergebnisse d. Physiol. **7**, 87 (1908).

<sup>6)</sup> A. D. Waller, Journ. of Physiol. 23. Suppl. **19** (1898/99).

<sup>7)</sup> A. P. Mathews, Amer. Journ. of Physiol. **18**, 58 (1907).

<sup>8)</sup> A. P. Mathews, Amer. Journ. of Physiol. **11**, 455 (1904).

<sup>9)</sup> E. Overton, Archiv f. d. ges. Physiol. **105**, 176 (1904).

<sup>10)</sup> A. Bethe, Allgemeine Anatomie u. Physiologie des Nervensystems 1903, 172.

<sup>11)</sup> B. Wiki, Journal de Physiol et de Pathol. génér. **15**, 845 (1913).

<sup>12)</sup> Fr. Hacker, Zeitschr. f. Biol. **64**, 224 (1914).

<sup>13)</sup> F. B. Hofmann, Archiv f. d. ges. Physiol. **118**, 413 (1907); **132**, 82 (1910).

<sup>14)</sup> T. Lauder Brunton und J. T. Cash, Phil. Transact. 1884, 179 und Proceed. of the Royal Soc. of London **35**, 324 (1883).

<sup>15)</sup> G. Bufalini, Ann. di chim. med. Farm. (4) 2, 39. Zitiert nach Malys Jahresberichte **15**, 326 (1885).

so erlischt die indirekte Muskererregbarkeit bei erhaltener direkter Erregbarkeit erst nach etwa 24 Stunden. Calcium-Ionen wirken schwach antagonistisch.

**Wirkung auf die Muskeln.** Wird unter einen frisch angelegten Querschnitt eines Froschskelettmuskels eine Lösung von Ammoniak gebracht — selbst sehr stark verdünnte Lösungen sind noch wirksam —, so werden durch den diffundierenden Ammoniakdampf die Muskelfasern zu heftigen Zuckungen erregt. Diese Zuckungen können sich bis zur Ausbildung eines Tetanus steigern [Kühne<sup>1)</sup>]. Gleiche Zuckungen werden auch an isolierten Muskelfasern beobachtet [Hürthle<sup>2)</sup>], sobald die Salzlösung, in der sich die Fasern befinden, der Einwirkung von Ammoniakdampf ausgesetzt wird. Bei vorsichtiger Applikation lassen sich diese bald spontan vorübergehenden Zuckungen mehrmals auslösen, nach einiger Zeit folgt dann eine Lähmung der Fasern; diese beruht nach Hürthle darauf, daß das Ammoniak sich mit der phosphorsauren Magnesia des Muskelgewebes zu einem unlöslichen Niederschlag, der an der Oberfläche der Muskelfasern in kristallinischer Form sichtbar wird und dessen chemische Natur durch Analysen sichergestellt werden konnte, verbindet. Gleiche Niederschläge finden sich nach der Behandlung mit Ammoniaklösung nicht nur an dem Skelettmuskel von Fröschen, Insekten, am Herzmuskel usw., sondern auch an verschiedenen anderen Zellen.

Ein unversehrter suspendierter Froschskelettmuskel, der der Wirkung von Ammoniakdampf oder -Lösung ausgesetzt wird, verkürzt sich im Laufe der nächsten 1 bis 2 Minuten sehr stark; nach schwachen und nur kurze Zeit angewandten Ammoniakkonzentrationen erfolgt später spontane langsame Wiederausdehnung, während nach länger dauernder Applikation eine typische bleibende Starreverkürzung erhalten wird [Bernstein<sup>3)</sup>, Hofmann<sup>4)</sup>, Rossi<sup>5)</sup>, Wilmers<sup>6)</sup>]. Bei starken Konzentrationen (vgl. Abb. 4) geht die Verkürzung in eine Wiederausdehnung über. Während derselben schwindet die auf der Höhe der tetanischen Verkürzung noch vorhandene elektrische Erregbarkeit langsam bis zur völligen Lähmung, die nach etwa 10—15 Minuten erreicht ist [Klingenbiel<sup>7)</sup>, Blumenthal<sup>8)</sup>, Rossi, Schwenker<sup>9)</sup>]. Der gedehnte, grünlich glasig-verfärbte Muskel kann durch Äther oder Chloroform nicht nochmals verkürzt werden [Rossi], und die Totenstarre bleibt aus, wenn die

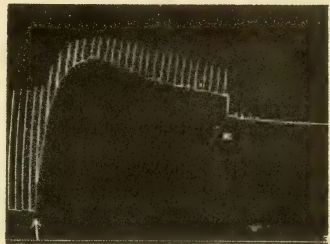


Abb. 4. Ammoniakwirkung auf den quergestreiften Muskel.

Isolierter Froschgastrocnemius, alle 15 Sekunden mit Induktions-Öffnungsschlag gereizt. Bei ↑ wird der Muskel stark konzentrierten Ammoniakdämpfen ausgesetzt. Bei × = 5 Minuten Pause.

<sup>1)</sup> W. Kühne, Archiv f. Physiol. 1859, 213; 1860, 315.

<sup>2)</sup> K. Hürthle, Archiv f. d. ges. Physiol. 100, 451 (1903).

<sup>3)</sup> Bernstein, Untersuch. aus dem physiol. Institut Halle, 2. Heft 1890. Zitiert nach

<sup>4)</sup> F. B. Hofmann, Centralbl. f. Physiol. 23, 199 (1909).

<sup>5)</sup> E. Rossi, Zeitschr. f. Biol. 54, 299 (1910).

<sup>6)</sup> I. Wilmers, Archiv f. d. ges. Physiol. 178, 193, (1919).

<sup>7)</sup> A. Klingenbiel, Untersuchungen über Muskelstarre an quergestreiften Muskeln, Diss. Halle 1887.

<sup>8)</sup> A. Blumenthal, Archiv f. d. ges. Physiol. 62, 513 (1896).

<sup>9)</sup> G. Schwenker, Archiv f. d. ges. Physiol. 157, 371 (1914).

$\text{NH}_3$ -Konzentration eine starke war [Baumann<sup>1)</sup>]. Nach Curarisierung ist die tetanische Verkürzung, die gelegentlich die Form einer Veratrinerkürzungskurve annehmen kann, eine stärkere, und die Dehnung des Muskels verläuft nun rascher [Klingenbiel, Zenneck<sup>2)</sup>]. (Nach Rossi ist dagegen Curare und Nervendegeneration ohne Einfluß auf die Ammoniakverkürzung.

Die durch den Ammoniakreiz bewirkte Muskelverkürzung ist meist geringer als die auf elektrischen Reiz erhaltene; wird der elektrische Reiz während des Ammoniaktetanus gegeben, so beobachtet man im allgemeinen eine Abschwächung der Gesamtwirkung gegenüber der vorher erhaltenen isolierten elektrischen Verkürzung; d. h. die Erregbarkeitsabnahme unter dem Einfluß des Ammoniaks ist dann schon vor der Ausbildung des Maximums der Ammoniakkontraktion eingetreten. In anderen Fällen (z. B. auch in dem abgebildeten Versuch) folgt nach der Ammoniakvergiftung auf elektrischen Reiz eine stärkere Verkürzung als vorher am normalen Muskel; Ammoniak bewirkt also gelegentlich eine anfängliche Steigerung der Muskelcontractilität.

Bei lokaler Applikation von Ammoniaklösung auf umschriebene Stellen des Muskels bleibt die Kontraktion streng auf die betroffene Stelle beschränkt, und es tritt nie eine Weiterleitung der Erregung ein [Schenck<sup>3)</sup>, Hofmann<sup>4)</sup>, Wilmers].

Die Erregung der Muskelfasern durch Ammoniak ist bei den weißen Muskeln des Kaninchens viel geringer als bei den roten [Riesser<sup>5)</sup>]; sie wurde auch an der Cephalopodenmuskulatur [Hofmann] und an der glatten Muskulatur des Krötenoesophagus [Bottazzi<sup>6)</sup>] beobachtet. Da sie bei Ammoniak viel stärker ausgeprägt ist als bei anderen, stärker disoziierten Basen, so ist anzunehmen, daß sie keine reine Hydroxylionenwirkung ist. Mathews<sup>7)</sup> schließt aus Versuchen an Froschmuskeln, daß die  $\text{NH}_3$ - oder  $\text{NH}_4\text{OH}$ -Moleküle die Contractur auslösen.

Die Ammoniumionen (Ammoniumchlorid verglichen mit Natriumchlorid) haben auf die Skelettmuskeln des Frosches eine schwache, den Tonus erhöhende Wirkung, sie ist erheblich schwächer als die der K-Ionen [Zoethout<sup>8)</sup>]. Die Erregbarkeit isolierter Muskeln wie auch der in situ befindlichen Muskeln nimmt auf die Zugabe von Ammoniumsalzen zu der Nährlösung resp. auf die Injektion von Ammoniumsalzen nach anfänglicher Erhöhung der Zuckungskurve ab, die schädigende Wirkung ist etwas geringer als die äquimolekulare Kaliumchloridlösungen [Overton<sup>9)</sup>, Kober<sup>10)</sup>, L. Brunton und Cash<sup>11)</sup>, Seltsam<sup>12)</sup>, Neilson<sup>13)</sup>, Ward<sup>14)</sup>, Voegtlin und Mac Callum<sup>15)</sup>, Reiss<sup>16)</sup>].

<sup>1)</sup> W. Baumann, Archiv f. d. ges. Physiol. **167**, 117 (1917).

<sup>2)</sup> G. Zenneck, Über die chemische Reizwirkung nervenhaltiger und nervenloser (curarisierter) Skelettmuskeln. Diss. Tübingen 1899.

<sup>3)</sup> Fr. Schenck, Archiv f. d. ges. Physiol. **61**, 494 (1895).

<sup>4)</sup> F. B. Hofmann, Zentralbl. f. Physiol. **23**, 199 (1909).

<sup>5)</sup> O. Riesser, Archiv f. d. ges. Physiol. **190**, 137 (1921).

<sup>6)</sup> F. Bottazzi, Arch. ital. de Biol. **31**, 97 (1899).

<sup>7)</sup> A. P. Mathews, Amer. Journ. of Physiol. **18**, 58 (1907).

<sup>8)</sup> W. D. Zoethout, Amer. Journ. of Physiol. **10**, 211 (1904).

<sup>9)</sup> E. Overton, Archiv f. d. ges. Physiol. **105**, 176 (1904).

<sup>10)</sup> R. Kober, Archiv f. experim. Pathol. u. Pharmacol. **15**, 22 (1882).

<sup>11)</sup> T. Lauder Brunton u. J. Th. Cash, Phil. Transact. 1884, 197.

<sup>12)</sup> A. Seltsam, S. 485.

<sup>13)</sup> H. Neilson, Amer. Journ. of Physiol. **7**, 405 (1902).

<sup>14)</sup> P. G. Ward, Journ. of Physiol. **43**, S. I (1911/12) (Proc. physiol. Soc.).

<sup>15)</sup> C. Voegtlin und W. G. Mac Callum, Journ. of Pharmacol. and experim. Therap. **2**, 421 (1911).

<sup>16)</sup> E. Reiss, Zeitschr. f. Kinderheilk. **3**, 1 (1912).



In isotonischer  $\text{NH}_4\text{Cl}$ -Lösung wird der Muskel in  $2\frac{1}{2}$  Stunden unerregbar; ein Zusatz von 0,08 % zu 0,7 % NaCl bewirkt ein Erlöschen der Erregbarkeit nach etwa 50 Stunden. Ca-Ionen wirken der schädlichen  $\text{NH}_4$ -Ionenwirkung entgegen. Ein in Rohrzucker unerregbar gewordener Muskel gewinnt durch  $\text{NH}_4$ -Ionen seine Erregbarkeit nicht wieder [Overton<sup>1)</sup>], aber sie verlängern die Lebensdauer in NaCl-Lösungen liegender Froschmuskeln [Loeb<sup>2)</sup>]. Bei dem Eintauchen eines Froschmuskels in eine Ammoniumchloridlösung tritt ein starker Demarkationsstrom auf [Henze<sup>3)</sup>]. Die elektromotorische Kraft des Stromes ist kleiner als des durch Kaliumchlorid erzeugten [Höber<sup>4)</sup>, siehe auch Overton<sup>5)</sup>].

Die glatten Muskelfasern des isolierten Hühneroesophagus [Fienga<sup>6)</sup>] werden durch Zusatz von einigen Prozent isotonischer Ammoniumchloridlösung zur Nährlösung verkürzt; es folgen periodisch wiederkehrende Ausdehnungen und Verkürzungen.

Auf die Kaninchendarmmuskulatur wirken  $\text{NH}_4$ -Ionen lähmend [Rona und Neukirch<sup>7)</sup>].

Die Irismuskulatur des isolierten Froschauges wird durch Ammoniumchlorid nicht beeinflusst [Borberg<sup>8)</sup>]. Auf die Blutegelmuskulatur wirken  $\text{NH}_4$ -Ionen tonussteigernd; sie lösen unregelmäßige Kontraktionen aus [Teschendorf<sup>9)</sup>].

**Wirkung auf den Stoffwechsel.** Über den Einfluß der Ammoniumsalze auf den Gesamtstoffwechsel liegen nur wenige Versuche von Grafe<sup>10)</sup> vor. Bei einem Kaninchen war der Einfluß einer Fütterung mit Ammoniumchlorid ein unsicherer, beim Menschen folgte auf die Einnahme von 12 g  $\text{NH}_4\text{Cl}$  und ebenso bei Hunden nach der subcutanen Einspritzung größerer Salmiakmengen ein deutlicher Anstieg des Sauerstoffverbrauches und der Kohlensäureabgabe, wie er nach anderen Salzen nicht beobachtet wurde.

Eine Überschwemmung des Organismus mit großen Dosen führt zu einer Vermehrung der Stickstoffausscheidung weit über die im Ammoniumsalz zugeführte Stickstoffmenge hinaus. Diese Stickstoffvermehrung ist das Zeichen toxischen Eiweißzerfalles, sie tritt unabhängig von der Natur der eingeführten Säurekomponente, z. B. auch nach Ammoniumcarbonat auf und muß deshalb als Wirkung der Ammoniumionen betrachtet werden [Salkowski<sup>11)</sup>, Feder und Voit<sup>12)</sup>, Völtz<sup>13)</sup>, Underhill<sup>14)</sup>, Grafe<sup>15)</sup>, vgl. auch Abb. I]. Wenn die Ammoniumsalze intravenös gegeben werden, so kann die Vermehrung des Eiweißzerfalles eine recht erhebliche sein. So sah Pescheck<sup>16)</sup> bei einem nahezu im Stickstoffgleichgewicht sich befindenden Hunde von 4,4 Kilo nach der einmaligen Injektion von etwa 0,12 g Ammoniumacetat pro Kilo am fol-

<sup>1)</sup> E. Overton, Archiv f. d. ges. Physiol. **105**, 176 (1904).

<sup>2)</sup> J. Loeb, Amer. Journ. of Physiol. **6**, 411 (1902). — Vgl. dagegen H. Neilson, l. c.

<sup>3)</sup> M. Henze, Archiv f. d. ges. Physiol. **92**, 451 (1902).

<sup>4)</sup> R. Höber, Archiv f. d. ges. Physiol. **106**, 599 (1905).

<sup>5)</sup> E. Overton, Sitzungsberichte d. physik.-medizin. Gesellsch. zu Würzburg 1905, 2.

<sup>6)</sup> G. Fienga, Zeitschr. f. Biol. **54**, 230 (1910).

<sup>7)</sup> P. Rona u. P. Neukirch, Archiv f. d. ges. Physiol. **146**, 371 (1921).

<sup>8)</sup> N. C. Borberg, Skand. Arch. f. Physiol. **27**, 341 (1912).

<sup>9)</sup> W. Teschendorf, Arch. f. d. ges. Physiol. **192**, 135 (1912).

<sup>10)</sup> Ed. Grafe, Deutsches Archiv f. klin. Med. **118**, 1 (1916).

<sup>11)</sup> E. Salkowski, Zeitschr. f. physiol. Chemie **1**, 1 (1877/78).

<sup>12)</sup> L. Feder u. E. Voit, Zeitschr. f. Biol. **16**, 179 (1880).

<sup>13)</sup> W. Völtz, Archiv f. d. ges. Physiol. **112**, 413 (1906).

<sup>14)</sup> Fr. P. Underhill, Journ. of biol. Chemistry **15**, 337 (1913).

<sup>15)</sup> E. Grafe, Zeitschr. f. physiol. Chemie **90**, 75 (1914).

<sup>16)</sup> E. Pescheck, Archiv f. d. ges. Physiol. **142**, 143 (1911).

genden Tage einen Stickstoffverlust von 1 g eintreten, die Stoffwechselstörung hielt mehrere Tage lang an.

Auf der anderen Seite ist in sehr zahlreichen Stoffwechselversuchen am Hund und Schwein nach der Verfütterung von verschiedenen Ammoniumsalzen — nicht dagegen nach subcutaner Injektion [Taylor und Ringer<sup>1)</sup>] — eine Verschiebung der Stickstoffbilanz nach der positiven Seite hin erhalten worden [Völtz<sup>2)</sup>, Pescheck<sup>3)</sup>, Grafe<sup>4)</sup>, Abderhalden<sup>5)</sup> und deren Mitarbeiter, Underhill und Goldschmidt<sup>6)</sup>]. Eine sichere Deutung lassen diese Versuche noch nicht zu. Da Grafe eine besonders starke N-Retention erhielt, wenn er die Ammoniumsalze neben einer sehr reichlichen Kohlehydratnahrung gab — in solchem Falle kann die vorher stark negative N-Bilanz sogar positiv werden —, konnte an die unmittelbare Verwendung des Ammoniaks und der Kohlehydrate zur Eiweißsynthese gedacht werden. Doch zwingen verschiedene Gründe zur Aufgabe dieser Annahme. Abderhalden hält es für wahrscheinlich, daß die Ammoniumsalze den Eiweißumsatz der Zellen einschränken, ähnlich wie dies nach Pescheck<sup>7)</sup> und nach Abderhalden ein anderes Salz, das Natriumacetat, bewirkt. Aber Geßler<sup>4)</sup> vermißte eine der N-Retention entsprechende Abnahme der S-Ausscheidung. — Wahrscheinlich erfolgt der N-Ansatz nach der Ammoniumsalzfütterung unter der Mitwirkung der Darmbakterien, die den Ammoniak-N zur Synthese größerer organischer N-haltiger Moleküle verwenden, die ihrerseits dem Warmblüter zur Eiweißsynthese dienen.

Sicher so stehen scheint, daß die Stickstoffretention auch ohne Zufuhr von Kohlehydraten erfolgt; Taylor und Ringer<sup>1)</sup> sehen in dieser Tatsache ein Stütze ihrer Theorie, nach der durch die Ammoniakzufuhr das Gleichgewicht der zur Synthese der Aminosäuren führenden, zwischen Ammoniak und Keton- oder Hydroxylsäuren verlaufenden, reversiblen Reaktionen im Sinne einer Verzögerung der Desamidierung der Aminosäuren verschoben wird.

Organische Ammoniumsalze und Ammoniumcarbonat führen nach der Verfütterung bei Kaninchen [Röhm ann<sup>8)</sup>] und bei Hühnern [Nebelthau<sup>9)</sup>] zu einer ausgesprochenen Glykogenanreicherung in der Leber. Da die glykolytische Wirkung durch isolierte Froschlebern fließender Adrenalinlösungen durch Ammoniumchlorid gehemmt wird [Fröhlich und Pollack<sup>10)</sup>], wäre denkbar, daß Ammoniumsalze auch die physiologischen Reize des Sympathicus auf die Leber hemmten und das Glykogen vor dem Abbau bewahrten.

Entgegen Fischer<sup>11)</sup> bewirkt nach Naito<sup>12)</sup> die subcutane Einspritzung

<sup>1)</sup> A. E. Taylor u. A. I. Ringer, Journ. of biol. Chemistry **14**, 407 (1913).

<sup>2)</sup> W. Völtz u. G. Yakuwa, Archiv f. d. ges. Physiol. **121**, 117 (1908). — W. Völtz, Zeitschr. f. physiol. Chemie **79**, 415 (1912). — Biochem. Zeitschr. **102**, 141 (1920).

<sup>3)</sup> E. Pescheck, Archiv f. d. ges. Physiol. **142**, 143 (1911); Biochem. Zeitschr. **45**, 244 (1912); **52**, 275 (1913).

<sup>4)</sup> E. Grafe u. V. Schläpfer, Zeitschr. f. physiol. Chemie **77**, 1 (1912). — E. Grafe, Ibid. **78**, 485 (1912); **79**, 421 (1912). — E. Grafe u. K. Turban, Ibid. **83**, 25 (1913). — H. Gessler, Ibid. **109**, 280 (1920). — Fr. Rosenberg, Über das Verhalten der S-Bilanzen bei Fütterung mit NH<sub>3</sub>-Salzen und Harnstoff. Dissert. Heidelberg 1915.

<sup>5)</sup> E. Abderhalden, Zeitschr. f. physiol. Chemie **78**, 1 (1912). — E. Abderhalden u. P. Hirsch, Ibid. **80**, 136 (1912); **82**, 1 (1912). — E. Abderhalden u. A. E. Lampé, Ibid. **80**, 160 (1912); **82**, 21 (1912); **83**, 409 (1913).

<sup>6)</sup> Fr. P. Underhill u. S. Goldschmidt, Journ. of biol. Chemistry **15**, 341 (1913).

<sup>7)</sup> E. Pescheck, Biochem. Zeitschr. **52**, 275 (1913).

<sup>8)</sup> F. Röhm ann, Arch. f. d. ges. Physiol. **39**, 21 (1886).

<sup>9)</sup> E. Nebelthau, Zeitschr. f. Biol. **28**, 138 (1891).

<sup>10)</sup> A. Fröhlich u. L. Pollack, Archiv f. exp. Path. u. Pharmak. **77**, 265 (1914).

<sup>11)</sup> M. H. Fischer, Archiv f. d. ges. Physiol. **109**, 1 (1905).

<sup>12)</sup> K. Naito, Tohoku Journ. exper. Med. **1**, 131 (1920).

von  $\text{NH}_4\text{Cl}$  bei Kaninchen eine typische Salzhyperglykämie und -glykosurie, deren Angriff zentral liegt.

**Wirkung auf den Wärmehaushalt.** Die Körpertemperatur nimmt nach der Ammoniak- oder Ammoniumsalzvergiftung bei Hunden, Kaninchen, Meerschweinchen bis um  $2\text{--}3^\circ$  ab. [v. Feltz und Ritter<sup>1)</sup>, Dujardin-Baumetz<sup>2)</sup>, Rumpf<sup>3)</sup>.]

**Dosen.** 1. Frosch, bei Injektion in den Lymphsack. Der krampferregende Schwellenwert liegt nach den Bestimmungen von Harras<sup>4)</sup> bei  $4\text{--}7\frac{1}{2}$  mg Ammoniak; 25 mg Ammoniumcarbonat (= ca. 9 mg  $\text{NH}_3$ ) sind tödlich [Rosenstein<sup>5)</sup>] und 0,1 g Ammoniumchlorid (= ca. 33 mg  $\text{NH}_3$ ) führen in  $\frac{1}{2}\text{--}\frac{3}{4}$  Stunde zu vollständiger dauernder Lähmung [Heubel<sup>6)</sup>].

2. Säugetiere. Per os werden sehr große Mengen der Ammoniumsalze ohne deutliche Vergiftungserscheinungen vertragen; Hallervorden<sup>7)</sup> verfütterte einem Hunde innerhalb 24 Stunden fast 40 g Ammoniumcarbonat (ca. 14 g  $\text{NH}_3$ ), ohne Krämpfe zu erhalten, und Salkowski<sup>8)</sup> gab seinen Versuchskaninchen über  $2\frac{1}{2}$  g Salmiak (ca. 0,8 g Ammoniak) pro Kilo, ebenfalls ohne Vergiftungssymptome zu beobachten. Die freie Base dagegen ist, wohl wegen ihrer rascheren Resorption, giftiger; Harnack<sup>9)</sup> sah bei einer Katze von 3 Kilo nach 0,75 g der Base in den Magen injiziert akuten Krampftod.

Subcutane Injektionen hatten bei den einzelnen Autoren sehr verschiedene Resultate; die starken Unterschiede dürften zum größten Teil darauf beruhen, daß nur in seltenen Fällen nach dem genau ermittelten Gehalt an Ammoniak injiziert wurde, sondern meistens wurde der Ammoniakgehalt aus der chemischen Formel berechnet. Die Rechnung gibt wegen des außerordentlich schwankenden Ammoniakgehaltes vieler Salze eine sehr fehlerhafte Auskunft; Abderhalden und Hirsch<sup>10)</sup> fanden z. B. bei den Analysen verschiedener Präparate von Ammoniumcitrat Ammoniakwerte, die um über 100% auseinander lagen.

Die tödliche Ammoniumchloridmenge beträgt nach Formànek<sup>11)</sup> bei der Maus 50 mg (= ca. 16 mg  $\text{NH}_3$ ) und bei Meerschweinchen 30—35 mg (= ca. 10—12 mg  $\text{NH}_3$ ) pro 100 g. Für die Giftigkeit der verschiedenen  $\text{NH}_4$ -Salze bei Maus und Meerschweinchen, ist ihr  $\text{NH}_3$ -Gehalt bestimmend<sup>12)</sup>. Für Kaninchen liegt die Dosis letalis etwa bei 0,2 g  $\text{NH}_3$  pro Kilo (als Tartrat injiziert, eigene Beobachtung).

**Intravenöse Injektion.** Auch bei gleich schneller Injektion werden starke Schwankungen der individuellen Empfindlichkeit beobachtet [Biedl und Winterberg<sup>13)</sup>, Carlson und Jacobson<sup>14)</sup>], so daß die Angaben über die letalen Dosen sehr schwanken. Die Höhe derselben ist in erster Linie

<sup>1)</sup> v. Feltz u. E. Ritter, Journ. de l'Anat. et de la Physiol. **10**, 311 (1874).

<sup>2)</sup> Dujardin-Baumetz, Gazette de Paris. **48**. Jahrg. (1874), 356.

<sup>3)</sup> Th. Rumpf, Archiv f. d. ges. Physiol. **33**, 538 (1884).

<sup>4)</sup> P. Harras, Arch. intern. de Pharmacodyn. et de Thérap. **11**, 431 (1903).

<sup>5)</sup> S. Rosenstein, Virchows Archiv f. patholog. Anatomie **56**, 383 (1875).

<sup>6)</sup> E. Heubel, Archiv f. d. ges. Physiol. **9**, 263 (1874).

<sup>7)</sup> E. Hallervorden, Archiv f. experim. Pathol. u. Pharmacol. **10**, 125 (1879).

<sup>8)</sup> E. Salkowski, Zeitschr. f. physiol. Chemie **1**, 1 (1877/78).

<sup>9)</sup> E. Harnack, Arch. intern. de Pharmacodyn. et de Thérap. **12**, 185 (1904).

<sup>10)</sup> E. Abderhalden u. P. Hirsch, Zeitschr. f. physiol. Chemie **80**, 136 (1912).

<sup>11)</sup> E. Formànek, Archiv f. Hygiene **38**, 1 (1900).

<sup>12)</sup> Fr. P. Underhill u. R. Kapsinow, Journ. of biolog. Chem. **56**, 451 (1922); B. K. Rackford u. W. H. Crane, Med. news **81**, 778 (1902), nach Underhill u. Kapsinow.

<sup>13)</sup> A. Biedl u. H. Winterberg, Archiv f. d. ges. Physiol. **88**, 140 (1902).

<sup>14)</sup> A. J. Carlson u. C. Jacobson, Amer. Journ. of Physiol. **28**, 133 (1911).



abhängig von der Injektionsgeschwindigkeit; bei sehr schneller Injektion in die Vene können bei Kaninchen schon etwa 20 mg Ammoniak pro Kilo (als weinsaures Salz) durch akute Herzlähmung tödlich wirken (nach eigenen Versuchen). Petroff<sup>1)</sup> beobachtete bei schneller intravenöser Infusion die ersten Krämpfe, wenn die Versuchshunde etwa 0,1 g Ammoniumcarbonat (ca. 35 mg  $\text{NH}_3$ ) pro Kilo erhalten hatten, während die tödliche Dose bei etwa 0,2 g (resp. 70 mg) lag. Wenn aber das Dreifache dieser Menge auf über eine Stunde verteilt infundiert wurde, so überlebten die Hunde. Etwa die gleiche letale Dose erhielten auch Carlson und Jacobson<sup>2)</sup> sowie Derken<sup>3)</sup> bei einer Injektionsdauer von 2 Minuten. Meerschweinchen sterben nach intravenöser Infusion auf 70–90 mg  $\text{NH}_3$  (als Chlorid oder organisches Salz) in  $1\frac{1}{2}$ –6 Minuten [Amberg und Helmholtz<sup>4)</sup>].

Für Kaninchen gibt Harras<sup>5)</sup> als krampferregenden Schwellenwert 75 mg Ammoniak pro Kilo an. Meneguzzi<sup>6)</sup> stellte bei intravenöser Dauerinfektion als letale Dose für Kaninchen die Menge von etwa 50 mg  $\text{NH}_3$  (als Chlorid), innerhalb 1' 53" infundiert, bzw. die Menge von etwa 100 mg, innerhalb 2' 47" infundiert, fest.

Die Giftigkeit hängt angeblich von der Art der mit dem Ammoniak verbundenen Säurekomponente ab; doch erhielten die verschiedenen Autoren nicht die gleiche Reihenfolge. Die größten Differenzen beobachtete Marfori<sup>7)</sup> bei intravenösen Dauerinfusionen; für Kaninchen war das Verhältnis der Giftigkeit des Ammoniaks als Carbonat, Lactat und Tartrat etwa 2:3:3, und bei Hunden etwa 3:6–10:6–8. Biedl und Winterberg konnten aber die relative Ungiftigkeit des milchsauren Ammoniums bei Hunden nicht bestätigen.

Eine bessere Vorstellung von der Giftigkeit des Ammoniaks, als sie die Aufzählung der, wie erwähnt, sehr voneinander abweichenden Einzeldaten geben könnte, bieten die Bestimmungen der im Blute während der verschiedenen Vergiftungsstadien kreisenden Ammoniakmengen. Die Stärke der Giftwirkung steht in direkter Proportion zu der Anreicherung des Blutes an Ammoniak; bei einer Steigerung der in 100 ccm Blut enthaltenen Ammoniakmenge auf 2–3 mg geraten die Hunde in heftige Unruhe und zeigen starke Reflexsteigerung, und eine weitere Zunahme bis auf 4 mg verursacht heftige Krämpfe [Biedl und Winterberg]. Jacobsons<sup>8)</sup> zahlreiche Versuche an Katzen und Hunden ergaben eine größere Giftigkeit des Ammoniaks und die Krämpfe traten schon bei einer Steigerung des Ammoniakgehaltes des Blutes um durchschnittlich 1,1 mg pro 100 ccm ein [siehe auch Matthews<sup>9)</sup>], während Magnus<sup>10)</sup>, Bang<sup>11)</sup> Henriques und Christiansen<sup>12)</sup> bei Kaninchen im Krampfstadium weit höhere Werte (etwa  $4\frac{1}{2}$ –8 mg pro 100 ccm) fanden.

Einatmung von Ammoniakdämpfen. Entgegen früheren Angaben

<sup>1)</sup> A. Petroff, Virchows Archiv f. patholog. Anatomie **25**, 91 (1862).

<sup>2)</sup> A. I. Carlson und C. Jacobson, Amer. Journ. of Physiol. **28**, 133 (1911).

<sup>3)</sup> L. Derken, Beiträge zur Wirkung des Chlorammoniums. Diss. Marburg 1873.

<sup>4)</sup> S. Amberg u. H. F. Helmholtz, Journ. of Pharmac. and experim. Therap. **6**, 595 (1915).

<sup>5)</sup> P. Harras, Archives internat. de Pharmacodyn. et de Thérap. **11**, 431 (1903).

<sup>6)</sup> R. Meneguzzi, Archivio di farmacol. speriment. **14**, 411 (1913).

<sup>7)</sup> P. Marfori, Archiv f. experim. Pathol. u. Pharmakol. **33**, 71 (1894).

<sup>8)</sup> Cl. Jacobson, Americ. Journ. of Physiol. **26**, 407 (1910).

<sup>9)</sup> S. A. Matthews, Amer. Journ. of Physiol. **59**, 459 (1922).

<sup>10)</sup> R. Magnus, G. B. Sorgdrager u. W. Storm van Leeuwen, Archiv f. d. ges. Physiol. **155**, 275 (1914).

<sup>11)</sup> J. Bang, Biochem. Zeitschr. **72**, 104 (1916).

<sup>12)</sup> V. Henriques u. E. Christiansen, Biochem. Zeitschr. **78**, 165 (1916).

von der relativen Ungiftigkeit der eingeatmeten Ammoniakdämpfe — Hirt<sup>1)</sup> gibt an, daß er Kaninchen tagelang in 10% Ammoniak enthaltender Luft hielt, ohne daß irgendwelche Vergiftungserscheinungen aufgetreten wären — konnte Lehmann<sup>2)</sup> in ausführlichen Versuchen zeigen, daß Katzen schon nach einem mehrstündigen Aufenthalt in einer 2 $\frac{1}{2}$  Volumen Ammoniak pro Mille enthaltenden Luft schwere Reizerscheinungen der Luftwege aufweisen, bei  $\frac{1}{2}$  Vol.-Proz. werden diese häufig lebensgefährlich, da die Tiere an Pneumonie erkranken, und 1—2 Vol.-Proz. Ammoniak wirken oft rasch tödlich, sei es durch Glottisödem, sei es durch die Krampfwirkung resorbierten Ammoniaks.

**Gewöhnung an Ammoniak** zeigen Hunde, Katzen und Kaninchen bei fort-dauernder Einatmung steigender Ammoniakkonzentrationen. Nach einigen Wochen vertragen die Tiere ohne alle Reizerscheinungen solche Konzentrationen, die anfangs sehr stark reizend wirkten, schließlich ist das 3—4fache der anfangs eben giftigen Konzentration ohne jede Wirkung auf den Organismus [Lehmann<sup>3)</sup>, Ronzani<sup>4)</sup>, Seifert<sup>5)</sup>]. Es handelt sich hierbei wohl um eine Steigerung der Resistenz der Schleimhäute und nicht um eine Gewöhnung des gesamten Organismus an das Ammoniak, denn nach Angaben von Joannowics<sup>6)</sup> wird bei Kaninchen schon nach wenige Tage lang fort-gesetzter Injektion von Ammoniumcarbonat eine deutliche Abnahme der Resistenz beobachtet.

<sup>1)</sup> Hirt, Die Gasinhalationen. Zit. nach: K. B. Lehmann. Archiv f. Hygiene 5, 1 (1886).

<sup>2)</sup> K. B. Lehmann, Archiv f. Hygiene 5, 1 (1886).

<sup>3)</sup> K. B. Lehmann, Archiv f. Hygiene 34, 272 (1899).

<sup>4)</sup> E. Ronzani, Archiv f. Hygiene 70, 21 (1909).

<sup>5)</sup> E. Seifert, Archiv f. Hygiene 74, 61.

<sup>6)</sup> G. Joannowics, Arch. intern. de Pharmacodyn. et de Thérap. 12, 35 (1904).

# Ammoniakderivate (Hydroxylamin, Hydrazin), aliphatische Amine und Amide, Aminosäuren.

Von

Paul Trendelenburg-Rostock i. M.

Mit 6 Textabbildungen.

A. Hydroxylamin, Phenylhydroxylamin, Hydrazin, Phenylhydrazin und Derivate: S. 504.  
— B. Aliphatische Mono- und Diamine und Hexamethylentetramin: S. 517. — C. Aliphatische Amide, einschließlich Harnstoff und Harnstoffderivate (Thioharnstoff, Thiosinamin, Kreatin): S. 538. — D. Aminosäuren: S. 561.

## A. Hydroxylamin, Phenylhydroxylamin, Hydrazin, Phenylhydrazin und Derivate.

### Hydroxylamin.

Hydroxylamin,  $\text{NH}_2\text{OH}$ , ist ein bei  $30^\circ$  schmelzender, weißer, krystallinischer Körper, der in wässrigen Lösungen wenig haltbar ist und sich in ihnen leicht in Ammoniak, Stickstoff und Wasser zersetzt. Die wässrige Lösung reagiert alkalisch, doch ist die Dissoziation der Base eine ziemlich geringe (Leitfähigkeit bei  $v = 10$  0,28 gegen 3,1 für  $\text{NH}_3$ ). Mit einwertigen Säuren verbindet sich das Hydroxylamin wie das Ammoniak durch Addition zu Salzen (z. B.  $\text{NH}_2\text{OH} \cdot \text{HCl}$ ); einige derselben, wie das schwefelsaure Salz, sind auch in ihren wässrigen Lösungen beständig<sup>1)</sup>, während das (in der wässrigen Lösung sauer reagierende) Hydroxylaminchlorid bei Wasserzutritt langsam zersetzt wird. Hydroxylamin und seine Salze besitzen starke reduzierende Eigenschaften. Silber- und Kupferlösungen werden schon in der Kälte reduziert. Weiter ist die Reaktion mit Aldehyden und Ketonen charakteristisch; indem deren Sauerstoff sich mit dem Wasserstoff des Hydroxylamins zu Wasser verbindet, entstehen Aldoxime und Ketoxime.

Bei pharmakologischen Experimenten wurden fast durchweg an Stelle der unhaltbaren Lösungen der Base solche des weniger zersetzlichen salzsauren Salzes verwendet; das Molekulargewicht desselben verhält sich zu dem der Base wie 69,5 : 33,0.

Wegen seiner starken chemischen Aktivität vermutete man in dem Hydroxylamin ein allgemeines Gift für jedes lebende Gewebe. Man erwartete eine Lähmung aller vitalen Vorgänge infolge chemischer Reaktion mit den Aldehydgruppen des Eiweißmoleküls [Loew]. Tatsächlich besitzt denn auch Hydroxylamin eine erhebliche Giftigkeit für alle pflanzlichen und tierischen lebenden Zellen, die Wirkungen der Fermente und Enzyme werden hingegen meistens

<sup>1)</sup> I. Bang, Biochem. Zeitschr. 2, 278 (1907).



nur wenig gestört. So wird das Gärungsferment der Hefe durch Hydroxylaminchlorid 1:1000 nicht vernichtet [Bokorny<sup>1)</sup>], eine 1%ige Lösung hemmt die Pepsinwirkung bei saurer Reaktion nicht [Rona<sup>2)</sup>], und die aus Meerrettichwurzeln extrahierte Peroxydase wird erst dann gelähmt, wenn zu der 1 Molekül  $H_2O_2$  zerlegenden Peroxydasemenge 2 Moleküle Hydroxylaminchlorid zugesetzt werden [Bach<sup>3)</sup>]. Die Atmung isolierter, mit Ringerlösung durchströmter Organe der Säugetiere wird durch Hydroxylaminchloridlösungen 1:1000 nur wenig gehemmt [Vernon<sup>4)</sup>]; Heffter<sup>5)</sup> beobachtete sogar eine Förderung der Kohlehydratspaltung durch Invertin, während Jacobson<sup>6)</sup> fand, daß die Sauerstoffabspaltung aus Wasserstoffsuperoxyd durch verschiedene Fermente (Emulsin, Pankreasferment usw.) schon bei einer Konzentration von 0,05% Hydroxylaminchlorid gelähmt wurde.

Auch auf die niedersten Vertreter unter den **pflanzlichen Organismen** ist die Giftwirkung des Hydroxylamins noch gering. Staphylokokken werden in 2proz. neutralisierter Lösung des Chlorids erst nach 6 Tagen getötet [Zahn<sup>7)</sup>], eine kurz dauernde Einwirkung von 1proz. Lösung ist ganz ohne Einfluß [Leber<sup>8)</sup>]. Milzbrandbazillen werden in 0,4proz. Lösung des Chlorids nach über 4 und unter 7 Stunden getötet, Diphtheriebazillen und *Thyrothrix tenuis* sind noch widerstandsfähiger [Heinisch<sup>9)</sup>]; das Vaccinevirus wird durch neutralisierte 1proz. Hydroxylaminlösungen in 1 Stunde nicht abgetötet, die überhaupt noch tödende Grenzkonzentration liegt zwischen 1:200 und 1:1000 [Friedberger und Jamamoto<sup>10)</sup>]. Loew<sup>11)</sup> vermißte das Wachstum von Pilzen schon in 0,01proz. Hydroxylaminsalzlösungen. Hefezellen werden in einer 1—2proz. Lösung geschädigt [Loew, Zahn, Bokorny].

Weit größer ist die Hydroxylamingiftigkeit für Algen, höher entwickelte pflanzliche und für tierische Organismen. Algen werden schon durch 0,001proz. Lösungen des Salzes vernichtet [Bokorny<sup>12)</sup>], wahrscheinlich infolge einer Reaktion mit Aldehydgruppen des Zellinhalts, denn bei der Behandlung der vergifteten Algen mit Silberlösung tritt in dem Zellinnern durch die Aldehyd-Hydroxylaminverbindung reduziertes Silber auf [Loew<sup>13)</sup>]. Das Keimen von Mais-, Gersten-, Senf- und anderen Samen wird durch 5—10fach stärkere Lösungen gehemmt oder verhindert [V. Meyer und E. Schultze<sup>14)</sup>, Loew, Bokorny, Zahn], und ähnlichen Konzentrationen der neutralisierten Hydroxylaminsalze erliegen auch **niedere tierische Organismen** (Diatomeen

<sup>1)</sup> Th. Bokorny, Archiv f. d. ges. Physiol. **152**, 365 (1913).

<sup>2)</sup> E. Rona, Biochem. Zeitschr. **109**, 279 (1920).

<sup>3)</sup> A. Bach, Berichte d. Deutsch. chem. Gesellschaft **40**, 3185 (1907); zit. nach Malys Jahresber. **37**, 933 [1907].

<sup>4)</sup> H. M. Vernon, Journ. of Physiol. **39**, 149 (1909).

<sup>5)</sup> F. Heffter, Centralbl. f. Physiol. **23**, 295 (1909).

<sup>6)</sup> J. Jacobson, Zeitschr. f. physiol. Chemie **16**, 340 (1892).

<sup>7)</sup> H. Zahn, Über Protoplasmagifte. Diss. Erlangen 1901.

<sup>8)</sup> H. Leber, Toxikologische Untersuchungen über die Wirkung des Hydroxylamins. Diss. Erlangen 1888. — Vgl. auch C. Raimondi u. G. Bertoni, Annali di Chim. e di Farmacol. **11**, 103 (1890); zit. nach Malys Jahresber. **20**, 80 (1890).

<sup>9)</sup> M. G. Heinisch, Annales de l'Institut Pasteur **3**, 438 (1889).

<sup>10)</sup> E. Friedberger u. J. Jamamoto, Zeitschr. f. Hyg. u. Infektionskrankh. **76**, 97 (1913).

<sup>11)</sup> O. Loew, Archiv f. d. ges. Physiol. **35**, 516 (1885).

<sup>12)</sup> Th. Bokorny, Archiv f. d. ges. Physiol. **64**, 262 (1896); **172**, 466 (1918).

<sup>14)</sup> O. Loew, Archiv f. d. ges. Physiol. **32**, 113 (1896); — Sitzungsber. d. Gesellsch. f. Morphol. u. Physiol., München **5**, 126 (1889).

<sup>14)</sup> V. Meyer u. E. Schultze, Berichte d. deutsch. chem. Gesellschaft **17**, I, 1554 (1884).

in 0,001% nach etwa 24 Stunden, Infusorien in 0,005% nach etwa 36 Stunden, Vorticellen in 0,05% nach etwa 15 Minuten [Loew], Fröschopalinen in 1% nach wenigen Minuten [Zahn]). Vor dem Tod werden die contractilen Elemente, meist ohne vorangehende Erregung, gelähmt (Stentor coeruleus, Hydra ginea, Rotatorien, Mollusken, Blutegel usw. in 0,1—1proz. neutralisierter Lösung des Chlorids [Höfer<sup>1)</sup>]).

Der Charakter eines „allgemeinen Protoplasmagiftes“, den das Hydroxylamin bei niederen Organismen zweifellos besitzt, fehlt ihm bei den höher stehenden tierischen Organismen. Bei diesen wird die Protoplasmawirkung von sehr spezifischen Wirkungen auf das zentrale Nervensystem und auf den Blutfarbstoff überdeckt.

**Wirkung auf höhere Tiere.** Die lokale Wirkung der Salze des Hydroxylamins auf die Epithelien der Haut und der Schleimhäute und auf das die Injektionsstelle umgebende Bindegewebe ist gering, wenn neutrale Lösungen verwendet werden. An der menschlichen Haut beobachtete man nach Einreibung einer 0,1proz. Lösung nur gelegentliche schwache Rötung und brennende Schmerzen [Kantorowicz<sup>2)</sup>, Fabry<sup>3)</sup>] sowie Urticaria, wenn die Epitheldecke verletzt worden war [Sollmann<sup>4)</sup>]; die Conjunctiva von Kaninchen reagiert auf Einträufeln einer 10proz. Lösung nur mit mäßiger entzündlicher Rötung und mit schwacher Tränensekretion [Binz<sup>5)</sup>], und an den Injektionsstellen treten keine Verätzungen auf [Raimondi und Bertoni<sup>6)</sup>, Leber, Binz].

Die **Resorption** erfolgt sehr rasch: schon 2—3 Minuten nach der subcutanen Injektion der doppelten letalen Dose ist bei Kaninchen die typische Giftwirkung auf das Blut zu bemerken [Leber, Lewin und Goldschmidt<sup>7)</sup> u. a.].

Im Organismus der Säugetiere erfolgt die **Ausscheidung** nicht in der Form des unzersetzten Moleküls; im Urin der vergifteten Kaninchen wird Hydroxylamin nicht vorgefunden. Ein kleiner Teil des Hydroxylamins wird als Nitrit ausgeschieden [Leber, Ciusa und Luzzatto<sup>8)</sup>].

Das **Blut** der Kalt- und Warmblüter zeigt schon nach solchen Dosen deutliche Schädigungen, die keine sonstigen Wirkungen äußern. Hydroxylamin ist eines der stärksten Gifte des roten Blutfarbstoffs, denn schon bei einem Zusatz von 0,001% Hydroxylaminchlorid zu defibriniertem Blute sind im Absorptionsspektrum des Blutes deutliche Veränderungen zu bemerken [Raimondi und Bertoni<sup>9)</sup>], bei einer zehnfach stärkeren Konzentration bewirkt das Hydroxylaminchlorid schon nach wenigen Minuten einen Farbumschlag ins Braunrote, und 1 pro mille Hydroxylaminchlorid, in neutralisierter Lösung zugegeben, führt zu einer fast momentanen Braunschwarzfärbung des Bluts.

Die Veränderungen, die das Absorptionsspektrum des Oxyhämoglobins durch Hydroxylamin erleidet, werden von den verschiedenen Autoren nicht ganz gleich geschildert. Der Hauptteil des Oxyhämoglobins wird zweifellos

<sup>1)</sup> B. Höfer, Zeitschr. f. wissensch. Mikroskopie **7**, 318 (1890).

<sup>2)</sup> S. Kantorowicz, Einiges über die Anwendung des Hydroxylamins bei Hautkrankheiten. Diss. Berlin 1889.

<sup>3)</sup> J. Fabry, Archiv f. Dermatol. u. Syphilis **21**, 203 (1889).

<sup>4)</sup> Th. Sollmann, Journ. of Pharmacol. and exp. Therap. **9**, 391 (1917).

<sup>5)</sup> C. Binz, Virchows Archiv für patholog. Anatomie **113**, 1 (1888).

<sup>6)</sup> C. Raimondi u. G. Bertoni, Gazz. chim. ital. **12**, 199 (1882).

<sup>7)</sup> L. Lewin u. H. Goldschmidt, Archiv f. experim. Pathol. u. Pharmakol. **37**, 60 (1896).

<sup>8)</sup> R. Ciusa u. R. Luzzatto, Arch. ital. de Biol. **50**, 346 (1908).

<sup>9)</sup> C. Raimondi u. G. Bertoni, Sull'azione tossica dell'idrossilamina. Sperimenti ed osservazioni. Mailand 1882. Zit. nach Leber l. c.

in Methämoglobin verwandelt, wenn neutralisierte oder schwach saure Lösungen von Hydroxylaminchlorid zu dem Blute gegeben werden [Leber, Lewin<sup>1)</sup>, auch Dittrich<sup>2)</sup>, v. Vorkampff-Laue<sup>3)</sup>, Scheidemann<sup>4)</sup>, Hüfner<sup>5)</sup>, Ciusa und Luzzatto, Lipschitz<sup>6)</sup>]. Es tritt der typische Streifen im Rot auf, der bei Reduktion mit Schwefelammon schwindet. Doch gehen die Angaben über die Intensität der Methämoglobinbildung auseinander. Leber konnte den Methämoglobinstreifen nur bei bestimmten Konzentrationsverhältnissen beobachten, während nach Letsche<sup>7)</sup> und Barcroft und Müller<sup>8)</sup> das Oxyhämoglobin quantitativ in Methämoglobin übergeführt werden kann.

Bei der Methämoglobinbildung treten im Blute Gasblasen auf [Haldane<sup>9)</sup>, Zahn], die nach Letsche aus reinem Stickstoff bestehen. Hieraus und aus der Tatsache, daß die Umwandlung des Oxy- in Methämoglobin gerade dann eine quantitative ist, wenn zu einem Molekül Oxyhämoglobin 2 Moleküle Hydroxylamin gegeben werden, wurde von Letsche gefolgert, daß die Reaktion nach der Formel:  $\text{Hb}-\text{O}_2 + 2\text{NH}_2\text{OH} = \text{Hb}-\text{O} + \text{N}_2 + 3\text{H}_2\text{O}$  verlaufen dürfte. Doch ist es unwahrscheinlich, daß das Hydroxylamin sofort quantitativ bis zu Stickstoff oxydiert wird, denn es konnten nur 40% der berechneten Stickstoffmenge gefunden werden, und manche Befunde sprechen dafür, daß zum mindesten ein Teil des Hydroxylamins zunächst in salpetrige Säure übergeführt wird und als solche im Blute bestehen bleibt ( $\text{NH}_2\text{OH} + 2\text{O} = \text{HNO}_2 + \text{H}_2\text{O}$ ). Bertoni und Raimondi<sup>10)</sup> sowie Leber fanden im Dialysat von Hydroxylaminblut an ihren chemischen Eigenschaften sicher identifizierte Nitrite, die an der Methämoglobinbildung mitbeteiligt sein können. Binz<sup>11)</sup> vermüßte dagegen jede Nitritreaktion im Dialysat von Hydroxylaminblut, sowohl bei Zugabe in vitro wie nach Injektion bei Warmblütern, während Lewin mit dem Blute vergifteter Frösche und Kaninchen positive Ergebnisse erhielt; doch kann die Menge des gebildeten Nitrits nur gering sein, da dieses sonst in reichlicherer Menge im Harn auftreten müßte (s. oben). Möglicherweise erfolgt neben oder nach der Nitritbildung ein weiterer Abbau zu Stickoxyd; nach einer isolierten Angabe von Ciusa und Luzzatto gibt Hydroxylaminblut die für Stickoxydhämoglobin typischen Absorptionsstreifen.

Während also (nach Letsche) der Hauptanteil des Hydroxylamins vom Oxyhämoglobin oxydiert wird, kann das Hydroxylamin auch seinerseits auf das Blut oxydierend wirken, denn reduziertes, sauerstoffreies Blut zeigt nach der Zugabe von Hydroxylamin das Methämoglobinspektrum. Der Sauerstoff des Methämoglobins kann aber in diesem Falle nur aus dem Hydroxylaminmolekül stammen [Letsche, Heubner<sup>12)</sup>].

Methämoglobin wird durch Hydroxylamin bei längerer Einwirkung nach

<sup>1)</sup> L. Lewin, Archiv f. experim. Pathol. u. Pharmacol. **25**, 306 (1898).

<sup>2)</sup> P. Dittrich, Archiv f. experim. Pathol. u. Pharmacol. **30**, 247 (1892).

<sup>3)</sup> A. v. Vorkampff-Laue, Beiträge zur Kenntnis des Methämoglobins und seiner Derivate. Dissert. Dorpat (1892).

<sup>4)</sup> G. Scheidemann, Über das Verhalten einiger Hydroxylaminverbindungen im Tierkörper. Dissert. Königsberg (1892).

<sup>5)</sup> G. Hüfner, Archiv f. (Anat. u.) Physiol. **1899**, 491.

<sup>6)</sup> W. Lipschitz, Zeitschr. f. physiol. Chemie **109**, 189 (1920).

<sup>7)</sup> E. Letsche, Zeitschr. f. physiol. Chemie **80**, 412 (1912).

<sup>8)</sup> J. Barcroft und Fr. Müller, Journ. of Physiol. **43**, S. XX (1911).

<sup>9)</sup> J. Haldane, Journ. of Physiol. **22**, 228 (1897/98).

<sup>10)</sup> G. Bertoni u. C. Raimondi, Gazz. chim. ital. **12**, 145 (1882).

<sup>11)</sup> C. Binz, Virchows Archiv für patholog. Anatomie **113**, 1 (1888).

<sup>12)</sup> W. Heubner, Archiv für experim. Pathol. und Pharmacol., **72**, 242 (1913).



Lewin nicht verändert, während v. Vorkampff-Laue das Auftreten des  $O_2$ -Hämoglobinspektrums beobachtete.

Neben der Methämoglobinbildung vollzieht sich bei Injektion des Hydroxylamins *in vivo* oder bei Zusatz desselben zu entnommenem Blut eine Umwandlung in Hämatin, und zwar in viel reichlicherer Menge als bei anderen Methämoglobinbildnern, so daß es sich bei der Hämatinbildung um eine spezifische Wirkung des Hydroxylamins handeln muß [Raimondi und Bertoni<sup>1)</sup>, Lewin, Leber].

Nach dem Mitgeteilten ist es außerordentlich unwahrscheinlich, daß die Methämoglobinbildung durch Hydroxylamin nur eine sekundäre Wirkung abgespaltener salpetriger Säure ist. Noch ein weiterer Grund spricht gegen eine wesentliche Teilnahme von Nitriten an der Blutzerzeugung. Die Methämoglobinbildung erfolgt nämlich bei Hydroxylaminvergiftung viel rascher als bei Nitritvergiftung: schon 2 Minuten nach der subcutanen Injektion einer großen Hydroxylaminchloriddose beobachtete Lewin den Methämoglobinstreifen im Blute.

Hydroxylamin führt nach der subcutanen Injektion zu morphologischen Veränderungen der roten Blutkörperchen. Es treten runde, stark lichtbrechende Körner auf, die zum Teil frei werden und in das Plasma übertreten [Heinzsche Körperchen<sup>2)</sup>]. Die Zahl der Erythrocyten sinkt stark ab [Heinz]. Die den durch Hydroxylamin anämisch gewordenen Tieren entnommenen Blutkörperchen sind, ebenso wie es Morawitz und Pratt für die Phenylhydrazinvergiftung beschrieben haben (siehe unten), gegen hypotonische Salzlösungen, Äther und Saponin viel resistenter als unvergiftete Erythrocyten [Suzuki<sup>3)</sup>].

Als sekundäre Folge der Zerstörung der Blutkörperchen findet sich in den der Hydroxylaminvergiftung folgenden Tagen eine starke Hämaturie [Binz, Leber]. Eine direkte hämolytische Wirkung besitzt das Hydroxylamin erst in sehr starken Konzentrationen; selbst 1proz. Lösungen wirken nur schwach hämolytisch [Leber].

Die Wirkung des Hydroxylamins auf das Zentralnervensystem erinnert an die der Ammoniumsalze. Wie bei diesen gehen Erregungserscheinungen neben Lähmungssymptomen einher. Doch überwiegt im Gegensatz zur Ammoniakwirkung die lähmende Wirkung, bei Fröschen fehlt die Erregung sogar nahezu vollständig.

Für den Frosch ist das Hydroxylamin ein Narkoticum. Einige Minuten nach der Injektion von 2—5 mg Hydroxylaminchlorid in neutraler Lösung zeigt der Frosch Lähmungssymptome; die Rückenlage wird ertragen, schließlich schwinden die willkürlichen Bewegungen und die Atembewegungen, und der Frosch liegt in tiefster Lähmung. Nur bei kleinen Dosen wird dauernde Erholung beobachtet, nach größeren Hydroxylaminmengen (über 3—5 mg des Chlorids) erfolgt der Tod innerhalb der nächsten Tage und zwar an den Folgen der Blutfarbstoffzerstörungen. Die Lähmung ist rein zentraler Natur, denn während derselben ist die Erregbarkeit der Muskeln gegen direkte Reizung und indirekte Reizung vom Nerven aus zunächst nicht beeinträchtigt. Nach einigen Angaben soll der Lähmung eine ganz kurz dauernde Erregung

<sup>1)</sup> C. Raimondi u. G. Bertoni, zit. nach Malys Jahresber. **20**, 80 (1890).

<sup>2)</sup> R. Heinz, Virchows Archiv f. pathol. Anat. **122**, 112 (1890); Zieglers Beiträge z. pathol. Anat. **29**, 299 (1901); Handb. d. experim. Pathol. u. Pharmakol. **1**, I, 396ff. — Über die Histologie des Blutes siehe auch H. Leber, l. c. — L. Lewin, Archiv f. experim. Pathol. u. Pharmakol. **25**, 306 (1889). — D. Friedstein, Fol. haematol. **12** (Archiv), 239 (1911). — A. Pappenheim u. T. Suzuki, Fol. haematol. **13**, 205 (1912). — T. Suzuki, ibid. S. 225.

<sup>3)</sup> T. Suzuki, l. c.

mit tonischen und klonischen Muskelkontraktionen vorangehen [Bertoni<sup>1)</sup>, Raimondi und Bertoni<sup>2)</sup>, Leber, Binz, Lewin, Gibbs und Reichert<sup>3)</sup>]; nach Injektionen genau neutralisierter Hydroxylaminchloridlösungen wurde jedoch in eigenen Versuchen jede anfängliche Erregung vermißt.

Bei Säugetieren wird dagegen die narkotische Wirkung von einer krampferregenden vorübergehend durchbrochen; nur die Schwellendosen (ca. 10 mg pro Kilo bei Hunden und Kaninchen) bewirken reine Hypnose ohne Reizerscheinungen. Auf höhere Dosen folgen wenige Minuten nach der Injektion, während denen die Reflexerregbarkeit herabgesetzt ist, Muskelzuckungen, die dann in klonische Krämpfe und meistens in einen allgemeinen tetanischen Streckkrampf übergehen. Letzterer bewirkt nur bei sehr großen Hydroxylaminmengen raschen Tod durch Erstickung, im allgemeinen ist das Krampfstadium nicht sonderlich stark und es geht rasch in eine tiefe Lähmung über, die durch Übergreifen auf das Atemzentrum zum Tode führt. Wenn nach einigen Stunden bei den nicht akut tödlichen Dosen Erholung erfolgt ist, so kann in den folgenden Tagen unter erneuter, durch die Hämoglobinzersetzungen bedingter Lähmung der Tod erfolgen. Die Erregungssymptome werden beim Hund durch zentral ausgelöstes Erbrechen — es wird auch nach subcutaner Injektion fast regelmäßig beobachtet — und durch Speichelfluß eingeleitet [Bertoni<sup>1)</sup>, Raimondi und Bertoni<sup>2)</sup>, Leber, Binz, Lewin, Gibbs und Reichert<sup>3)</sup>].

Die Fragen, ob die narkotische Wirkung des Hydroxylamins durch die Umwandlung des Blutfarbstoffs in Methämoglobin [Lewin] oder durch die Entstehung von salpetriger Säure aus dem Hydroxylamin [Raimondi und Bertoni, Binz] verursacht wird, können jetzt als in negativem Sinne beantwortet gelten. Denn auf der einen Seite ist die Hydroxylaminwirkung nicht an das Vorhandensein von Hämoglobin gebunden; an blutleer gewaschenen Fröschen, deren Gefäßsystem physiologische Kochsalzlösung enthält, treten die Lähmungserscheinungen nach Hydroxylaminvergiftung in derselben Weise wie an normalen Tieren auf, sogar bei kleineren Dosen und schneller [Binz<sup>4)</sup> und Jungeblodt<sup>5)</sup>], und bei Säugetieren gehen Schwere und Dauer der Blutveränderung mit den narkotischen Erscheinungen nicht parallel.

Ebensowenig läßt sich die Theorie von der Identität der Hydroxylaminwirkung mit einer Nitritwirkung aufrechterhalten. Schon oben wurde erwähnt, daß das Hydroxylamin mit Sicherheit nicht quantitativ in salpetrige Säure übergeht. Um aber eine zentrale Lähmung bewirken zu können, müßten reichliche Mengen von Nitriten gebildet werden. Letztere sind nämlich, wie in Parallelversuchen an Kaninchen und an blutfrei gespülten Fröschen festgestellt wurde [Ciusa und Luzzatto, Jungeblodt] viel ungiftiger als Hydroxylamin (Verhältnis der Giftigkeit etwa 1 : 5).

Herz und Gefäße werden bei der Hydroxylaminvergiftung wenig in Mitleidenschaft gezogen. Der Blutdruck wird nach der intravenösen Injektion großer Dosen etwas gesenkt; der Senkung, die der durch Nitritinjektion erzielten sehr gleicht [L. Brunton und Bokenham<sup>6)</sup>], geht gelegentlich eine kurze

<sup>1)</sup> G. Bertoni, Rendiconti del R. Istituto Lombardo **10**, Serie II (1877); **11**, Serie II (1878). Zit. nach:

<sup>2)</sup> C. Raimondi u. G. Bertoni, Gazz. chim. ital. **12**, 199 (1882).

<sup>3)</sup> W. Gibbs u. E. T. Reichert, Archiv f. (Anat. u.) Physiol. **1893**, Suppl. S. 201.

<sup>4)</sup> C. Binz, Virchows Archiv für patholog. Anatomie **118**, 121 (1889).

<sup>5)</sup> H. Jungeblodt, Über die narkotische Wirkung von Hydroxylamin und Natriumnitrit. Diss. Bonn 1889.

<sup>6)</sup> T. L. Brunton u. T. J. Bokenham, Proc. of the Roy. Soc. of London **45**, 353 (1889).

und unbedeutende Blutdrucksteigerung voraus [Gibbs und Reichert]. Die Pulsfrequenz wird bei Fröschen anfangs etwas beschleunigt. Doch ist diese Wirkung selbst bei 20facher Letaldose nur gering [Lewin]. Später folgt Pulsverlangsamung mit endlichem diastolischem Herzstillstand. Letzterer tritt einige Zeit nach der Atemlähmung ein, vermutlich also als Folge der Erstickung [Binz, Lewin, Jungeblodt].

Auch die **Atmung** wird nach der Injektion nicht letaler Hydroxylamindosen anfangs nur wenig beeinflusst. Nach einer anfänglichen Periode beschleunigter Atemfrequenz folgt Atmungsverlangsamung, die bei tödlichen Dosen in schwere Dyspnoe und Atemstillstand übergeht.

Bei der Vergiftung des ganzen Organismus durch Hydroxylamininjektionen bleibt die Erregbarkeit der **Muskeln und Nerven** — nur am Frosch wurden Versuche angestellt — bis zum Tode der Tiere vollständig erhalten, während bei örtlicher Einwirkung starker Lösungen (1proz. neutralisierte Lösungen des Chlorids) eine mäßig starke Giftwirkung beobachtet wurde; nach ca.  $\frac{1}{4}$  resp.  $\frac{1}{2}$  Stunde ist der elektrische Reiz wirkungslos [Zahn]. Die indirekte Muskel-erregbarkeit vom Nerven aus schwindet vor der direkten Erregbarkeit; der Angriffspunkt ist also curareartiger Natur [Bufalini<sup>1)</sup>]. Der ausgeschnittene quergestreifte Frochsmuskel wird durch Hydroxylaminbase zu starker Kontraktion erregt [Schwenker<sup>2)</sup>].

Der **Stoffwechsel** des Hundes zeigt nach Hydroxylaminvergiftung eine eigenartige Störung; die normalerweise sehr geringe Ausscheidung von Allantoin im Harn wird stark vermehrt (vgl. auch das Kapitel Hydrazin), wohl infolge toxischen Abbaues der Muttersubstanzen des Allantoins, der Nucleoproteide [Pohl<sup>3)</sup>].

#### Tödliche Dosen

1. für **Frösche** bei subcutaner Injektion:  
 2—3 $\frac{1}{2}$  mg Hydroxylaminchlorid nach Raimondi und Bertoni<sup>4)</sup>.  
 2 $\frac{1}{2}$  mg Hydroxylaminchlorid nach Leber;
2. für **Kaninchen** bei subcutaner Injektion und bei Darreichung per os:  
 ca. 0,075—0,1 g Hydroxylaminchlorid pro Kilo nach Ciusa und Luzzatto,  
 bei subcutaner Injektion:  
 ca. 0,025 g Hydroxylaminchlorid pro Kilo nach Leber;
3. für **Hunde** bei Darreichung per os:  
 0,2—0,3 g (? ob Salz oder Base) pro Kilo nach Gibbs und Reichert,  
 bei subcutaner Injektion:  
 ca. 0,07—0,08 g Hydroxylaminchlorid pro Kilo nach Raimondi und Bertoni<sup>4)</sup>,  
 bei intravenöser Injektion:  
 ca. 0,06 g (? ob Salz oder Base) pro Kilo nach Gibbs und Reichert.

Nach einer nichttödlichen Hydroxylaminvergiftung sind Kaninchen in den folgenden Tagen, wohl infolge der weitgehenden Zerstörung ihres Blutfarbstoffs, gegen erneute Giftzufuhr weniger resistent [Binz<sup>5)</sup>].

<sup>1)</sup> G. Bufalini, Annali di chim. med.-farm. (4) **2**, 39; zit. nach Malys Jahresber. **15**, 326 (1885).

<sup>2)</sup> G. Schwenker, Archiv f. d. ges. Physiol. **157**, 571 (1914).

<sup>3)</sup> J. Pohl, Archiv f. experim. Pathol. u. Pharmacol. **48**, 367 (1903).

<sup>4)</sup> C. Raimondi u. G. Bertoni, Gazz. chim. ital. **12**, 199 (1882). Teilweise ref. aus G. Bertoni, Rendiconti del R. Istituto Lombardo **10**, Serie II (1877); **11**, Serie II (1878).

<sup>5)</sup> C. Binz, Virchows Archiv für patholog. Anatomie **113**, 1 (1888).



### Phenylhydroxylamin.

Das Phenylhydroxylamin,  $C_6H_5 \cdot NH \cdot OH$ , ist in Wasser etwa im Verhältnis 1 : 50 löslich. Diese Lösungen sind sehr unbeständig, indem sich Azoxybenzol bildet. Phenylhydroxylamin hat ebenso wie Hydroxylamin starke reduzierende Eigenschaften.

Die pharmakologischen Wirkungen des Phenylderivates stehen denen des Hydroxylamins sehr nahe; doch sind bei den höheren Tieren die typischen zentral-nervösen Symptome durch die starke Wirkung auf den Blutfarbstoff verdeckt.

Die alkoholische Hefegärung wird durch Hydroxylamin kalalytisch beschleunigt [Neuberg und Sandberg<sup>1)</sup>]. Froschspermatozoen werden durch eine 0,05proz. Lösung in etwa 10 Minuten getötet [Hertwig und Lipschitz<sup>2)</sup>].

Lokal wirkt Phenylhydroxylamin stark entzündungserregend. Bruchteile eines Milligramm, mit Alkohol auf der Haut verrieben, machen eine mehrere Tage anhaltende, von Jucken begleitete und von Induration der Subcutis gefolgte Rötung, die Injektionsstelle wird lederartig verdickt. Bei Einatmen geringster Phenylhydroxylaminmengen erfolgt heftiges Niesen.

Aus der alkoholischen Lösung kann das Gift durch die Epidermis in die Lymphbahnen resorbiert werden; es treten an Hautstellen, die mit dem Ort der Einwirkung durch die Lymphbahnen in Verbindung stehen, entzündliche Verhärtungen auf. Kaninchen, denen auf die enthaarte Rückenhaut etwa 10 bis 40 mg Phenylhydroxylamin in Substanz gestreut wurde, zeigten schon nach ca. 10 Minuten reichlich Methämoglobin im Blute [Lewin<sup>3)</sup>].

Im Organismus des Kaninchens wird das Phenylhydroxylamin zum Teil als Azoxybenzol und p-Aminophenol ausgeschieden, während Anilin und Nitrobenzol nicht nachgewiesen werden konnten [E. Meyer<sup>4)</sup>, Lewin]. Aus dem Harn phenylhydroxylaminvergifteter Hunde isolierte Sieburg<sup>5)</sup> ein Paarungsprodukt mit Glucuronsäure, das Lactam der p-Aminophenolglucuronsäure.

Bei Zusatz weniger Krystalle von Phenylhydroxylamin zu Blut tritt alsbald unter Dunkelwerden des Bluts das Methämoglobinspektrum auf, während im Gegensatz zur Hydroxylaminwirkung kein Hämatinstreifen erscheint [Lewin]. Die roten Blutkörperchen zerfallen dabei innerhalb weniger Minuten, während sie nach der Vergiftung im Warmblüterorganismus eine deutliche Schrumpfung und Körnchenbildung zeigen [Heinz<sup>6)</sup>].

Schon wenige Minuten nach der Phenylhydroxylaminvergiftung — z. B. bei einem mit 2,5 mg vergifteten Frosch nach 3 Minuten — läßt sich die Methämoglobinfarbe des Bluts erkennen, und es sind außerordentlich geringe Giftmengen imstande, Methämoglobin zu bilden. So fand Lewin bei einem kleinen Kaninchen noch 0,8 mg nach 10 Minuten wirksam. Bei nicht tödlichem Ausgang der Vergiftung wird das Blut wieder methämoglobinfrei, nach kleinen Dosen in wenigen Stunden.

Das zentrale Nervensystem wird durch Phenylhydroxylamin gelähmt. Frösche, Tauben und Kaninchen werden nach der Injektion schwach, letztere

<sup>1)</sup> C. Neuberg und M. Sandberg, *Biochem. Zeitschr.* **109**, 290 (1920).

<sup>2)</sup> G. Hertwig und W. Lipschitz, *Arch. f. d. ges. Physiol.* **183**, 275 (1920).

<sup>3)</sup> L. Lewin, *Archiv f. experim. Pathol. u. Pharmacol.* **35**, 401 (1895).

<sup>4)</sup> E. Meyer, *Zeitschr. f. physiol. Chemie* **46**, 497 (1905).

<sup>5)</sup> E. Sieburg, *Zeitschr. f. physiol. Chemie* **92**, 331 (1914).

<sup>6)</sup> H. Heinz, *Beiträge z. pathol. Anat. u. allgem. Pathol.* **29**, 299 (1901); *Handbuch d. experim. Pathol. u. Pharmacol.* **I**, 1 (1905), S. 396ff.

fallen wenige Minuten später um, doch gehen die Erscheinungen, wenn nicht fortschreitende Dyspnoe und schließlich Atemlähmung zum Tode führen, rasch wieder vorüber. Krämpfe werden durch Phenylhydroxylamin nicht erzeugt, die beobachteten Zuckungen dürften sekundäre Folgen der Asphyxie sein.

Nach den Versuchen von Binz<sup>1)</sup> ist Phenylhydroxylamin wie das Hydroxylamin auch am blutfrei gespülten Frosch narkotisch wirksam, somit ist diese Wirkung keine Folge der Methämoglobinbildung [Lewin].

Die Herztätigkeit ist nur bei Fröschen untersucht: sie wird schon durch kleine Giftdosen (2,5 mg) sehr stark beschleunigt, um in späteren Vergiftungsstadien verlangsamt zu werden.

Die tödlichen Dosen liegen für Kaninchen bei 50 mg pro Kilo nach subcutaner Injektion; nach nicht letaler Vergiftung hinterbleibt wie bei Hydroxylamin eine verminderte Resistenz. Hunde erliegen der Dose von 0,3 g per os. Frösche werden durch 2,5—5 mg völlig gelähmt.

Durch den Eintritt der Nitrosogruppe in das Phenylhydroxylamin wird die Giftigkeit abgeschwächt. Das Nitrosophenylhydroxylamin,  $C_6H_5 \cdot N(NO) \cdot OH$  (=Cupferron) ist nicht nur auf niedere Organismen (Hefe, phanerogame Pflanzen, Bakterien, Protozoen) von relativ geringer Giftigkeit, auch Frösche und Säugetiere erliegen erst viel höheren Dosen. Dabei sind die Symptome im wesentlichen die gleichen. Die Kaltblüter werden ohne Erregungssymptome gelähmt, die Herztätigkeit wird wieder zunächst etwas beschleunigt, dann gelähmt. Ebenso wie bei den Säugetieren, die die Substanz mit Glucuronsäure paaren, wird der Blutfarbstoff in Methämoglobin verwandelt. Bei der Einwirkung des Nitrosoderivates auf Blutkörperchen in vitro 1 : 16 000 entsteht rasch Methämoglobin, Hämoglobinabbauprodukte konnten nicht nachgewiesen werden. Der Katzenblutdruck sinkt nach kurzer Steigerung, teils infolge Herzschädigung, teils durch periphere Gefäß-erweiterung. Für Kaninchen ist 0,13 g pro Kilo subcutan nicht tödlich; Katzen sind empfindlicher [Sieburg<sup>2)</sup>, Spindler<sup>3)</sup>].

Durch Lipschitz<sup>4)</sup> und Ellinger<sup>5)</sup> ist nachgewiesen, daß nach der Eingabe verschiedener methämoglobinbildender Gifte aus diesen intermediär Arylphenylhydroxylamine entstehen und daß diese die Zersetzung des Blutfarbstoffes bewirken. Aus m-Dinitrophenol entsteht im Organismus und unter der Einwirkung von Gewebsbrei m-Nitrophenylhydroxylamin und im Blute acetanilidvergifteter Tiere konnte Acetylphenylhydroxylamin nachgewiesen werden. m-Nitrophenylhydroxylamin steht toxikologisch dem Phenylhydroxylamin nahe [Lipschitz, Hertwig und Lipschitz].

## Hydrazin.

Hydrazin oder Diamid,  $H_2N \cdot NH_2$ , eine farblose Flüssigkeit, die bei Mischen mit Wasser in das unbeständige Hydrat  $N_2H_4 \cdot H_2O$  übergeht, bildet mit 2 Molekülen Säure durch Addition leicht wasserlösliche Salze. Die wässerigen Lösungen der freien Base haben alkalische Reaktion (schwächer als Ammoniaklösungen). Hydrazin reduziert stark.

Für niedere Organismen sind Hydrazinsalze sehr giftig. Bakterien und keimende Pflanzen werden durch Lösungen 1 : 5000, Algen durch 1 : 10 000 in ihrer Entwicklung gehemmt oder vernichtet [Loew<sup>6)</sup>, Bokorny<sup>7)</sup>, vgl. dagegen Du Bois-Reymond und Thilo<sup>8)</sup>] und die Hefegärung wird durch

<sup>1)</sup> C. Binz, Archiv f. experim. Pathol. u. Pharmakol. **36**, 403 (1895).

<sup>2)</sup> E. Sieburg, Zeitschr. f. physiol. Chemie **92**, 331 (1914).

<sup>3)</sup> N. Spindler, Über das biologische Verhalten des Nitrosophenylhydroxylammoniums (Cupferron). Dissert. Rostock 1914.

<sup>4)</sup> W. Lipschitz, Zeitschr. f. physiol. Chem. **109**, 189 (1920).

<sup>5)</sup> Ph. Ellinger. Ebenda **111**, 86 (1920).

<sup>6)</sup> O. Loew, Berichte d. Deutsch. chem. Gesellschaft **23**, II, 3203 (1890).

<sup>7)</sup> Th. Bokorny, Archiv f. d. ges. Physiol. **64**, 262 (1896).

<sup>8)</sup> R. Du Bois-Reymond u. J. Thilo, Berliner klin. Wochenschr. 1892, S. 774.

$\frac{1}{4}$  proz. Lösung der Base verhindert [Bokorny<sup>1)</sup>], doch konnte Bach<sup>2)</sup> keine spezifische Hemmung der enzymatischen Peroxydasewirkung nach Hydrazinsulfatzusatz feststellen.

Bei der Einwirkung einer Hydrazinlösung auf die Haut bilden sich kleine, blasse, stark juckende Knötchen [Du Bois-Reymond und Thilo]; stärkere Entzündungserscheinungen fehlen.

Das Schicksal des Hydrazins im Organismus ist nicht näher untersucht; bekannt ist nur, daß sich im Harn vergifteter Hunde kein Hydrazin nachweisen läßt [Borissow<sup>3)</sup>].

Die durch Hydrazinvergiftung ausgelösten Symptome erinnern an die bei Ammoniakvergiftung beobachteten: neben Erregungssymptomen, die gelegentlich in Krampferscheinungen übergehen [Buchner<sup>4)</sup>], erscheint ein zunehmendes, oft tagelang anhaltendes Koma. Bei Hunden tritt auch nach subcutaner Injektion vermehrte Speichelsekretion und Erbrechen ein. Das Herz wird wenig beeinflußt; zuerst ist der Puls etwas beschleunigt, später verlangsamt [Borissow, Poduschka<sup>5)</sup>], während der Blutdruck nicht verändert wird [Underhill<sup>6)</sup>]. Die Atmung wird während des Komas stark dyspnoisch.

Das Blut hydrazinvergifteter Hunde ist spektroskopisch nicht verändert [Borissow]. Gibt man dagegen Hydrazinhydrat- oder -Salzlösung zu Oxyhämoglobin in vitro hinzu, so wird das Oxyhämoglobin in kurzer Zeit reduziert [Curtius<sup>7)</sup>, Hüfner<sup>8)</sup>], es wird dabei die gleiche O<sub>2</sub>-Menge, wie bei Ferricyanalkaliumeinwirkung frei [Buckmaster<sup>9)</sup>]. Nach der Reduktion wird der Blutfarbstoff bei einem Überschuß von Hydrazin in Hämochromogen verwandelt [Hüfner<sup>10)</sup> Letsche<sup>11)</sup>] und dann noch weiter zersetzt [von Zeynek<sup>12)</sup>]. Methämoglobin wird nicht gebildet [Hüfner<sup>10)</sup>, Letsche], und fertiges Methämoglobin wird durch Hydrazin unter Stickstoffentwicklung erst reduziert, dann stark zerstört [von Zeynek, Letsche, Buckmaster], während die Veränderungen, die eine ammoniakalische Hämatinlösung durch Hydrazin erfährt, nur bis zur Hämochromogenbildung führen [von Zeynek]. Die Gestalt der roten Blutkörperchen der Warmblüter wird durch Hydrazinvergiftung der Tiere nicht verändert, beim Frosch finden sich die gleichen histologischen Bilder wie nach Ammoniumsalsvergiftung (siehe dort) [Heinz<sup>13)</sup>].

Nach der Vergiftung von Hunden mit großen Hydrazindosen erfolgt im Verlauf des Komas eine starke Senkung der Körpertemperatur bis um 10°.

Bei Stoffwechselversuchen an Hunden, die 50—100 mg Hydrazinsulfat erhielten, stellte Poduschka ein starkes Anwachsen der im Harn ausgeschiedenen Allantoinmengen fest. Das Maximum der Ausscheidung fällt in den dritten Tag;

<sup>1)</sup> Th. Bokorny, Arch. f. d. ges. Physiol. **152**, 365 (1913) — **156**, 443 (1914).

<sup>2)</sup> A. Bach, Berichte d. Deutsch. chem. Gesellschaft **40**, 3185 (1907); zit. nach Malys Jahresber. **37**, 933 (1907).

<sup>3)</sup> P. Borissow, Zeitschr. f. physiol. Chemie **19**, 499 (1894).

<sup>4)</sup> H. Buchner, publ. bei O. Loew l. c. S. 512.

<sup>5)</sup> R. Poduschka, Archiv f. experim. Pathol. u. Pharmacol. **44**, 59 (1900).

<sup>6)</sup> Fr. P. Underhill, Journ. of biol. Chemistry **10**, 159 (1911/12).

<sup>7)</sup> Curtius, Journal für praktische Chemie **39**, 27. 1894. Citiert nach Hüfner.

<sup>8)</sup> G. Hüfner, Archiv für Anatomie und Physiologie. **1894**, 190.

<sup>9)</sup> G. A. Buckmaster, Journ. of Physiol. **48**, XXV (1914).

<sup>10)</sup> G. Hüfner, Archiv für (Anatomie und) Physiologie. **1899**, 491.

<sup>11)</sup> E. Letsche, Zeitschrift für physiologische Chemie. **67**, 177, 1910.

<sup>12)</sup> R. von Zeynek, Zeitschrift für physiologische Chemie. **25**, 492, 1898.

<sup>13)</sup> R. Heinz, Virchows Archiv f. pathol. Anat. **122**, 112 (1890); Handb. f. experim. Pathol. u. Pharmacol. **1**, I, 396ff. (1905).



da bei der Sektion der vergifteten Tiere stets starke Leberverfettung<sup>1)</sup> nachgewiesen wurde und da dieses Organ dann im Gegensatz zum normalen Verhalten Allantoin enthält [Pohl<sup>2)</sup>], konnte an Störungen der Allantoinbildung in der Leber gedacht werden. Doch lassen es neuere Versuche von Underhill<sup>3)</sup> wahrscheinlich erscheinen, daß die Allantoinausscheidung bei Hydrazinvergiftung nicht eine spezifische Wirkung des eingeführten Giftes, sondern vielmehr die Folge der nach Hydrazindarreichung zu beobachtenden Nahrungsverweigerung ist: auch bei hungernden Hunden erscheint Allantoin als endogenes Stoffwechselprodukt im Harn.

Nach der Injektion nicht tödlicher Hydrazindosen findet sich regelmäßig bei Hunden und weniger häufig bei Kaninchen eine sehr beträchtliche Herabsetzung der Blutzuckerwerte (statt 0,13—0,15% nur 0,02—0,05%), und die Versuchstiere sind gegen Dextroseinjektionen viel empfindlicher als normale Tiere [Underhill<sup>4)</sup>]. Infolge der vermehrten Kohlenhydratverbrennung geht mit sinkendem Blutzuckerspiegel der respiratorische Quotient hoch [Underhill und Murlin<sup>5)</sup>]. Das Blut wird gleichzeitig fettreicher [Underhill und Baumann<sup>6)</sup>]. Während der Hypoglykämie wird vermehrt Kreatin ausgeschieden, und die Harnazidität sinkt ab [Underhill u. Baumann<sup>7)</sup>].

Als letale Dose wird übereinstimmend für Hunde und Kaninchen ca. 0,1 g des Sulfates pro Kilo Körpergewicht (subcutan injiziert) angegeben [Buchner, Borissow]. Ca. 35 mg pro Kilo wurden von Kaninchen bei wochenlanger täglicher Injektion ohne Vergiftungserscheinungen vertragen [Underhill<sup>4)</sup>].

### Derivate des Hydrazins.

1. **Methyl- und Äthylhydrazin** schädigen im Gegensatz zum Phenylderivat (siehe unten) die roten Blutkörperchen der Warmblüter nicht [Heinz<sup>8)</sup>].

2. **Dibenzoylhydrazin** ist nach Borissow<sup>9)</sup> bei Hunden, per os gegeben, etwa fünfmal weniger giftig als das Hydrazin. Die Symptome gleichen denen nach Hydrazinvergiftung, doch fehlen Speichelsekretion und Erbrechen, und als neue Wirkung erscheinen heftige Diarrhöen.

3. **o-Hydrazin-p-Oxybenzoesäure** und **p-Hydrazinsaliecylsäure** werden im Tierkörper unzersetzt oder nur teilweise abgebaut ausgeschieden, denn Kobert<sup>10)</sup> beobachtete nach der Verfütterung einer großen Dose bei einer Ziege starke Reduktion des Harns während einer Zeit von 2 Wochen. Die Giftigkeit der Substanzen ist eine relativ geringe. Den Blutfarbstoff verändern sie in vitro nicht.

4. **Phenylhydrazin**,  $C_6H_5 \cdot HN \cdot NH_2$ , eine farblose, mit Säuren wasserlösliche Salze bildende Flüssigkeit, steht in seinem chemischen Verhalten dem Hydroxylamin nahe: es reagiert wie dieses mit Carbonylgruppen. Auch pharmakologisch reiht sich diese Substanz eher an das Hydroxylamin als an das Hydrazin an, denn es ist in erster Linie ein sehr heftiges Blutgift.

<sup>1)</sup> Sektionsergebnisse bei Fr. P. Underhill u. J. S. Kleiner, Journ. of biol. Chemistry **4**, 165 (1908); H. G. Wells, Journ. of experim. Med. **10**, 457 (1908). R. Jaffé, Frankf. Zeitschr. f. Pathol. **24**, Heft 2.

<sup>2)</sup> J. Pohl, Archiv f. experim. Pathol. u. Pharmakol. **48**, 367 (1903).

<sup>3)</sup> Fr. P. Underhill u. J. S. Kleiner, l. c.

<sup>4)</sup> Fr. P. Underhill, Journ. of biol. Chemistry **10**, 159 (1911/12).

<sup>5)</sup> Fr. P. Underhill und J. R. Murlin, Journ. of biol. Chemistry **22**, 499 (1915).

<sup>6)</sup> Fr. P. Underhill, Journ. of biol. Chemistry **27**, 159 (1916).

<sup>7)</sup> Fr. P. Underhill u. E. J. Baumann, Journ. of biolog. Chem. **27**, 151 (1917).

<sup>8)</sup> R. Heinz, l. c. S. 513.

<sup>9)</sup> P. Borissow, Zeitschr. f. physiol. Chemie **19**, 499 (1894).

<sup>10)</sup> R. Kobert, Deutsche med. Wochenschr. **1890**, 21.

Die Trypsinwirkung wird durch 2<sup>0</sup>/<sub>0</sub> Phenylhydrazin nicht gehemmt [Rona<sup>1</sup>].

Die Giftigkeit bei niederen Organismen übertrifft die des Hydrazins, Bakterienwachstum wird noch durch 0,05proz. Lösungen vernichtet und Infusorien werden durch 0,02proz. Lösungen getötet [Loew<sup>2</sup>]; 0,05<sup>0</sup>/<sub>0</sub> hemmt die Weizenkleimung beträchtlich [Bokorny<sup>3</sup>].

Auf der Haut der Hände und Arme entsteht bei Berührung mit Phenylhydrazin sehr häufig ein papulöses Ekzem, dessen Ausbreitung oft den Lymphbahnen folgt [du Bois-Reymond u. Thilo<sup>4</sup>], Lewin<sup>5</sup>]. Die freie Base wird besonders aus alkoholischer Lösung leicht durch die Haut resorbiert. Tiere, denen größere Mengen auf die Haut gepinselt werden, erliegen einer tödlichen Vergiftung. Die Schleimhäute der Luftwege und die Lungenepithelien scheinen dagegen für Phenylhydrazindampf schwer durchgängig zu sein, denn bei Kaninchen werden nach der Einatmung einer durch siedende Phenylhydrazinlösungen streichenden Luft die schon nach geringen Giftmengen eintretenden Blutfarbstoffveränderungen vermißt. Nach der subcutanen Injektion werden Phenylhydrazin und seine Salze außerordentlich rasch in das Blut aufgenommen; schon 1 Minute später können die Veränderungen im spektroskopischen Bild des Blutes beginnen. Im Warmblüterorganismus scheint Phenylhydrazin rasch zerstört zu werden, und es gelang nicht, das Gift im Harn oder Blut chemisch nachzuweisen [Lewin<sup>5</sup>], Hoppe-Seyler<sup>6</sup>].

Eine Oxyhämoglobinlösung wird durch Zusatz von Phenylhydrazinbase oder -salz mit großer Geschwindigkeit, doch langsamer als bei Hydroxylaminzusatz, zerstört: es erscheint meist zunächst das Absorptionsspektrum des Methämoglobins, das sich nach Stunden gegen den roten Spektralteil zu dehnt. Schließlich kann neben unbekannten Absorptionsstreifen das Hämatinspektrum auftreten [Dittrich<sup>7</sup>], v. Vorkampff-Laue<sup>8</sup>], Hoppe-Seyler<sup>6</sup>], Lewin<sup>5</sup>].

Viel schneller als diese Wirkungen auf Blutfarbstofflösungen verlaufen die Erscheinungen im Organismus vergifteter Tiere. Wenige Minuten nach der subcutanen Injektion ist das Blut braunrot verfärbt und es zeigt bei spektraler Betrachtung weitgehende Veränderungen. Bei Zusatz von Salpetersäure zum Blut nimmt das ausfallende Koagulum chlorophyllgrüne Farbe an; es gelang Lewin, einen neuen Blutfarbstoff aus dem Koagulum zu gewinnen, das Hämooverdin, welches intensiv grün gefärbte Lösungen liefert und Absorptionsstreifen gibt, die sich zum Teil mit denen des Chlorophylls, der Ochsen-galle und des Hämatoporphyrins decken. Das Hämooverdin bildet sich besonders dann in reichlicher Menge, wenn die Vergiftung einen subakuten Verlauf nimmt.

Infolge der weitgehenden Zerstörung des Blutfarbstoffes kommt es bei subcutaner Phenylhydrazinvergiftung zu schwerer Anämie (Kaninchen oder besser Katzen, täglich 10—20 mg subcutan). Die einem anämisierten Tier entnommenen Erythrocyten zeigen eine so starke Zunahme ihrer Resistenz

<sup>1</sup>) E. Rona, Biochem. Zeitschr. **109**, 279 (1921).

<sup>2</sup>) O. Loew, Archiv f. d. ges. Physiol. **35**, 516 (1885).

<sup>3</sup>) Th. Bokorny, Arch. f. d. ges. Physiol. **172**, 466 (1918).

<sup>4</sup>) R. du Bois-Reymond u. J. Thilo, Berl. klin. Wochenschr. **29**, 774 (1892).

<sup>5</sup>) L. Lewin, Zeitschr. f. Biol. **42**, 107 (1901); Deutsche med. Wochenschr. 1901, 760; Compt. rend. de l'Acad. des Sc. **133**, 599 (1901).

<sup>6</sup>) G. Hoppe-Seyler, Zeitschr. f. physiol. Chemie **9**, 34 (1885).

<sup>7</sup>) P. Dittrich, Archiv f. experim. Pathol. u. Pharmakol. **30**, 247 (1892).

<sup>8</sup>) A. v. Vorkampff-Laue, Beiträge zur Kenntnis des Methämoglobins und seiner Derivate. Dissert. Dorpat (1892).

gegen Hypotonie der umgebenden Flüssigkeit, daß häufig sogar in destilliertem Wasser keine Auflösung der Zellen eintritt. Ebenso ist die hämolytische Wirkung von Äther, Hämolsinen usw. auf die Blutkörperchen phenylhydrazin-anämischer Tiere eine viel geringere als auf normale Erythrocyten [Morawitz und Pratt u. a.<sup>1)</sup>]. Bei Zusatz des Giftes zu Blut *in vitro* wird die Resistenzvermehrung vermißt [Rosenthal<sup>2)</sup>], dagegen sind in diesem Falle, wie es Itami und Pratt<sup>3)</sup> am Blute vergifteter Tiere schon beschrieben hatten, die Stromabestandteile der Blutkörperchen sehr stark vermehrt.

Morphologisch zeigen die Erythrocyten nach Phenylhydrazinvergiftung ähnliche Veränderungen, wie sie nach Hydroxylamin auftreten; in ihnen gebildete stark lichtbrechende Körner treten in das Plasma aus [Heinzsche Körperchen<sup>4)</sup>].

Während der nach Aussetzen der Giftzufuhr innerhalb weniger Tage schwindenden Anämie hat das Blut eine so hohe Sauerstoffzehrung, daß die arterielle Farbe gelegentlich schon nach  $\frac{1}{4}$  Stunde der Farbe des reduzierten Hämoglobins gewichen ist; diese Sauerstoffzehrung ist keine Wirkung der Erythrocyten, sondern an das Serum gebunden: unvollkommen oxydierte Stoffwechselprodukte entziehen den Erythrocyten ihren Sauerstoff [Morawitz und Pratt, Itami und Pratt].

Die Regeneration der roten Blutkörperchen wird beim Kaninchen durch Milzentfernung beschleunigt, durch Schilddrüsenentfernung gehemmt. Die nach der Vergiftung einsetzende Zunahme der weißen Knochenmarkzellen im Blut bleibt nach Schilddrüsenentfernung aus [Dubois<sup>5)</sup>].

Die durch Phenylhydrazin und seine Salze verursachten Symptome weisen auf eine Lähmung zentralen Ursprungs hin. Die Tiere (Kaninchen, Tauben, Frösche) zeigen zunehmende motorische Schwäche, zu der sich kurz vor dem Tode Krampferscheinungen gesellen. Die Lähmung dürfte die Folge der toxischen Blutwirkung sein, und die Krampferscheinung die der endlichen Atemlähmung.

Während die Tätigkeit des Herzens, abgesehen von einer anfänglichen Beschleunigung der Pulsfrequenz, wenig Störungen zeigt, geht die Atmung nach anfänglicher starker Erregung sehr bald in schwere Dyspnoë über, die besonders heftig nach der Injektion des Gifts in das zentrale Ende einer Carotis auftritt [Lewin, Rosenthal<sup>6)</sup>, Gibbs und Reichert<sup>7)</sup>].

Die Darmtätigkeit vergifteter Kaninchen wird stark gesteigert, so daß diarrhöische Entleerungen erfolgen.

<sup>1)</sup> P. Morawitz u. J. Pratt, Münch. med. Wochenschr. **55**, 1817 (1908). — S. Itami u. J. Pratt, Biochem. Zeitschr. **18**, 302 (1909). — S. Itami, Archiv f. experim. Pathol. u. Pharmacol. **60**, 78 (1909). — H. Hirschfeld, Fol. haematol. **9** (Archiv), 543 (1910). — J. Rosenthal, Fol. haematol. **10** (Archiv), 253 (1910). — R. Bieling, Experimentelle Untersuchungen über die Sauerstoffversorgung bei Anämien. Diss. Freiburg (1914). — N. Schustrow, Zeitschr. f. klin. Med. **92**, 490 (1921).

<sup>2)</sup> J. Rosenthal, l. c.

<sup>3)</sup> S. Itami u. J. Pratt, l. c.

<sup>4)</sup> Über Histologie der Heinzschen Körperchen und sonstige Blutveränderungen siehe: R. Heinz, Virchows Archiv f. pathol. Anat. **122**, 112 (1890); Zieglers Beiträge z. pathol. Anat. **29**, 299 (1901); Handb. f. experim. Pathol. u. Pharmacol. **1**, I, 396 ff. (1905). — A. M. Luzzatto u. F. Ravenna, Fol. haematol. **13** (Archiv), 102 (1912). — F. Heuer, Fol. haematol. **18** (Archiv), Heft 2 (1914).

<sup>5)</sup> M. Dubois, Biochem. Zeitschr. **82**, 141 (1917).

<sup>6)</sup> J. Rosenthal, Sitzungsber. der physikal.-medizin. Sozietät zu Erlangen, 16. Heft, S. 112 (1884).

<sup>7)</sup> W. Gibbs und E. T. Reichert, Archiv für Anatomie und Physiologie **1892**, Suppl. 259.



Die Stoffwechselstörungen, die chronisch phenylhydrazinvergiftete Kaninchen zeigen und die sich in starker Herabsetzung der Sauerstoffaufnahme und der Kohlensäureabgabe äußern, sind sekundäre Folgen der Anämie [Grafe und Eberstadt<sup>1)</sup>].

Letal ist für Kaninchen bei subcutaner Injektion die Menge von 50 mg des Chlorids, bei stomachaler Einverleibung etwa das Zehnfache dieser Dose, für Hunde ca. 0,2—0,25 g pro Kilo per os, 0,12—0,2 g pro Kilo intravenös, für Frösche 30 mg pro 100 g. Bei der Sektion (Kaninchen) können sich Leberschädigungen zeigen [Jaffé<sup>2)</sup>].

5. **Acetylphenylhydrazin** (Handelsname: **Pyrodin**) ist ein fast ebenso starkes Blutgift wie Phenylhydrazin [Guttmann<sup>3)</sup>, Renvers<sup>4)</sup>, Mosse und Rothmann<sup>5)</sup>, Ziegler<sup>6)</sup>, Fraenkel<sup>7)</sup> u. a.]. Die Veränderungen an den roten Blutkörperchen sind fast die gleichen; wieder zeigen sie nach subcutaner Vergiftung starke Resistenzzunahme [Suzuki<sup>8)</sup>] und Auftreten Heinzscher Körperchen<sup>9)</sup>. Die Erholung von der Pyrodinanämie geht im Höhenklima rascher als im Tiefland vor sich [Weber<sup>10)</sup>]. Bei Ratten und Kaninchen wurden nach Pyrodinvergiftung — im Gegensatz zu Hydroxylamin- und Hydrazinvergiftung — Hautödeme und Serosaergüsse beobachtet. Unter den drei isomeren

6. **Tolyldiazinen** kommen diese nur bei der Meta-Verbindung zur Erscheinung [Hess und Müller<sup>11)</sup>], während Ortho- und Para-Tolyldiazin, deren Giftigkeit etwas geringer als die des Phenylhydrazins ist [Gibbs und Reichert<sup>12)</sup>], diese Wirkung vermissen lassen.

## B. Aliphatische Mono- und Diamine und Hexamethylen-tetramin.

Durch den Eintritt von Alkylen in Ammoniak entstehen, je nach der Zahl der ersetzten Wasserstoffatome des  $\text{NH}_3$ , primäre, sekundäre und tertiäre Amine. Die niederen Alkylamine, z. B. Methylamin, Trimethylamin, sind in Wasser sehr leicht lösliche Gase mit eigentümlichem Geruch, die höheren Glieder sind in Wasser lösliche Flüssigkeiten mit niederem Siedepunkt, mit steigender Molekulargröße nimmt die Wasserlöslichkeit stark ab.

<sup>1)</sup> E. Grafe u. F. Eberstadt, Münch. med. Wochenschr. **1912**, 2840. — F. Eberstadt, Archiv f. experim. Pathol. u. Pharmacol. **71**, 329 (1913).

<sup>2)</sup> R. Jaffé, Frankf. Zeitschr. f. Path. **24**, Heft 2.

<sup>3)</sup> P. Guttmann, Deutsche med. Wochenschr. **15**, 404 (1889).

<sup>4)</sup> Renvers, Deutsche med. Wochenschr. **15**, 964 (1889).

<sup>5)</sup> M. Mosse u. M. Rothmann, Deutsche med. Wochenschr. **32**, 187 (1906).

<sup>6)</sup> P. Ziegler, Deutsches Archiv f. klin. Medizin **45**, 363 (1889).

<sup>7)</sup> A. Fraenkel, Zeitschr. f. klin. Medizin, **17**, Supl. 239 (1890).

<sup>8)</sup> T. Suzuki, Fol. haematol. **13** (Archiv), 225 (1912). — A. Pappenheim u. T. Suzuki, ibid. S. 205.

<sup>9)</sup> R. Heinz, l. c. — Über die Histologie des Blutes und der Heinzschen Körperchen und ihre Chemie siehe auch: M. Mosse u. M. Rothmann, l. c. — D. Friedstein, Fol. haematol. **12** (Archiv), 239 (1911). — W. Hartwich, Fol. haematol. **13** (Archiv), 257 (1912). — A. Foti, Archivio di Fisiol. **11**, 491 (1913). — H. Weber, Zeitschr. f. Biol. **70**, 131 (1919).

<sup>10)</sup> H. Weber, l. c.

<sup>11)</sup> L. Hess u. H. Müller, Zeitschr. f. experim. Pathol. u. Ther. **17**, 72 (1914).

<sup>12)</sup> W. Gibbs u. E. T. Reichert, Archiv für Anatomie und Physiologie **1892**, Suppl. 259.

Die Dissoziation der primären Alkylamine ist stärker als die des Ammoniaks, wie sich aus der Betrachtung der LeitfähigkeitsgröÙe<sup>1)</sup> ergibt:

Leitfähigkeit bei $\frac{1}{32}$ mol.-Lösung:	
Ammoniak . . . . .	6,15
Methylamin . . . . .	26,43
Äthylamin . . . . .	26,81
n- und iso-Propylamin . . . . .	23,68
usw.	

Die sekundären Amine sind noch etwas stärker, die tertiären dagegen etwa ebenso stark oder schwächer dissoziiert, wie die primären.

Dimethylamin . . . . .	30,44
Diäthylamin . . . . .	36,14
Trimethylamin . . . . .	12,47
Triäthylamin . . . . .	26,09

Ein Teil der Giftwirkung der Aminbasen beruht auf dem Gehalt der wässrigen Lösungen an Hydroxylionen. So konnte durch vergleichende Prüfung verschiedener primärer, sekundärer und tertiärer Amine von Fühner und Neubauer<sup>2)</sup> gezeigt werden, daß die hämolytische Wirksamkeit der Amine ihrem Dissoziationsgrade parallel geht, und die gleiche Abhängigkeit fand Grafe<sup>3)</sup> auch bei der Hemmung der Sauerstoffzehrung der roten Blutkörperchen.

Die freien Monaminbasen dringen als lipoidlösliche Substanzen leicht in die Zellen ein [Overton<sup>4)</sup>, Harvey<sup>5)</sup>], während für ihre Salze die pflanzlichen Zellen nur in sehr geringem Maße permeabel sind [Overton<sup>6)</sup>]. Die roten Blutkörperchen lassen die Chloride des Äthyl- und Trimethylamines durchtreten, die Sulfate dagegen nicht [Hedin<sup>7)</sup>].

Nach Meyerhof<sup>8)</sup> ist die Stärke der hemmenden Wirkung der Mono- und Diamine auf die Atmung von Bakterien vom Grad der Lipoidlöslichkeit, nicht dagegen vom Maß der Dissoziation abhängig.

Die Giftigkeit für die niederen Organismen ist keine sehr erhebliche: Milzbrandsporen bleiben in 5proz. Trimethylaminlösung viele Tage lang entwicklungsfähig [Koch<sup>9)</sup>]. Algen werden in neutralisierter Äthylaminlösung 1 : 1000 getötet, während die gleiche Konzentration neutralisierter Trimethylaminlösung ohne Wirkung ist [Bokorny<sup>10)</sup>]. Der Einfluß auf die Fermentwirkung ist kein einheitlicher: Trimethyl- und Triäthylaminchlorid fördern, Mono- und Di-Methyl- und -Äthylaminchlorid hemmen dagegen die Invertinwirkung [Heffter<sup>11)</sup>]. Methylaminbase lähmt in 0,025—0,1% Lösung die Atmung und Oxydase der Niere [Vernon<sup>12)</sup>].

Eine einigermaßen vollständige pharmakologische Untersuchung an höheren tierischen Organismen wurde bisher nur bei den niedersten Vertretern der drei

<sup>1)</sup> Nach Bredig, Zeitschr. f. physikal. Chemie, zit. nach W. Vaubel, Die physikalischen und die chemischen Methoden der quantitativen Bestimmung organischer Verbindungen. Berlin 1902.

<sup>2)</sup> H. Fühner u. E. Neubauer, Archiv f. experim. Pathol. u. Pharmakol. **56**, 333 (1907).

<sup>3)</sup> E. Grafe, Zeitschr. f. physiol. Chemie **79**, 421 (1912).

<sup>4)</sup> E. Overton, Studien über die Narkose. Jena 1901.

<sup>5)</sup> E. N. Harvey, Journ. of experim. Zool. **10**, 507 (1911); Internat. Zeitschr. f. physik.-chem. Biol. **1**, 463 (1914).

<sup>6)</sup> E. Overton, Zeitschr. f. physikal. Chemie **22**, 189 (1897).

<sup>7)</sup> S. G. Hedin, Archiv f. d. ges. Physiol. **70**, 525 (1898).

<sup>8)</sup> O. Meyerhof, Archiv f. d. ges. Physiol. **165**, 239 (1916).

<sup>9)</sup> R. Koch, Mitteil. a. d. Kaiserl. Gesundheitsamt **1**, 234 (1881).

<sup>10)</sup> Th. Bokorny, Archiv f. d. ges. Physiol. **64**, 262 (1896).

<sup>11)</sup> F. Heffter, Centralbl. f. Physiol. **33**, 295 (1909).

<sup>12)</sup> H. M. Vernon, Journ. of Physiol. **44**, 150 (1912).

Reihen durchgeführt, während über die höheren Homologen nur wenige kurze Angaben vorliegen.

### 1. Primäre Amine.

I. Methylamin,  $\text{CH}_3 \cdot \text{NH}_2$ , ist ein farbloses, ammoniakalisch riechendes brennbares Gas, das in großen Mengen bei der Fäulnis tierischer Gewebe entsteht [siehe bei Rona und Guggenheim<sup>1)</sup>]. Trier<sup>2)</sup> isolierte Methylamin aus Mercurialisarten und Calamuswurzeln. Methylaminchlorid bildet hygroskopische Kristalle.

Im Warmblüterorganismus wird das Methylamin, dessen Chlorid vom Dünndarm des Hundes etwa ebenso rasch resorbiert wird wie Ammoniumchlorid [Höber<sup>3)</sup>], zum überwiegenden Teil zersetzt. Bei Kaninchen erscheinen nach Verfüterung von Methylaminsalz oder nach subcutaner Injektion nur Spuren von Methylamin im Harn [Salkowski<sup>4)</sup>, Schiffer<sup>5)</sup>], ein kleiner Teil geht vielleicht in Methylharnstoff über [Salkowski]. Vom Hunde wird Methylamin zum Teil als Ameisensäure ausgeschieden [Pohl<sup>6)</sup>], nach der

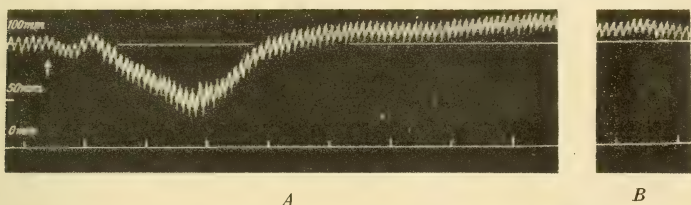


Abb. 1. Wirkung des Methylamins auf den Blutdruck des Kaninchens.  
A.: Bei ↑ intravenöse Injektion von 0,15 g Methylaminchlorid pro Kilo.  
B.: 5 Minuten später.  
(Membranmanometer, Zeit in 10 Sekunden.)

Verfüterung von 2 g des salzsauren Salzes wurde eine Mehrausscheidung von etwa 0,1 g Formiat innerhalb der folgenden zwei Tage gefunden. Methylharnstoff wurde im Hundeharn nicht nachgewiesen [Schmiedeberg<sup>7)</sup>]. Die überlebende, blutdurchströmte Hundeleber bildet aus zugesetztem Methylamin Harnstoff: der Methylrest wird oxydiert [Löffler<sup>8)</sup>].

Nach Methylaminvergiftung zeigen die roten Blutkörperchen der Warmblüter keine morphologischen Veränderungen, beim Frosch scheiden sich in den Erythrocyten runde, lichtbrechende Tropfen aus, so daß die Blutscheiben wie durchlöchert aussehen [Heinz<sup>9)</sup>].

Das Symptomenbild bei der Vergiftung von Fröschen und Säugetieren erinnert an das nach Ammoniakdarreichung, doch treten am Zentralnervensystem

<sup>1)</sup> P. Rona, Biochem. Handlexikon 4, 801. — M. Guggenheim, Die biogenen Amine. Berlin 1920.

<sup>2)</sup> G. Trier, Über einfache Pflanzenbasen und ihre Beziehungen zum Aufbau der Eiweißstoffe und Lecithine. Berlin 1912, S. 8.

<sup>3)</sup> R. Höber, Archiv f. d. ges. Physiol. 74, 246 (1899).

<sup>4)</sup> E. Salkowski, Zeitschr. f. physiol. Chemie 1, 1 (1877/78).

<sup>5)</sup> J. Schiffer, Zeitschr. f. physiol. Chemie 4, 237 (1880).

<sup>6)</sup> J. Pohl, Archiv f. experim. Pathol. u. Pharmakol. 31, 281 (1893).

<sup>7)</sup> O. Schmiedeberg, Archiv f. experim. Pathol. u. Pharmakol. 8, 1 (1878).

<sup>8)</sup> W. Löffler, Biochem. Zeitschr. 85, 230 (1918).

<sup>9)</sup> R. Heinz, Virchows Archiv f. pathol. Anat. 122, 112 (1890); Beiträge z. pathol. Anat. 29, 299 (1901); Handb. d. experim. Pathol. u. Pharmakol. 1, I, 396ff. (1905).



die Erregungserscheinungen gegen die Lähmungssymptome zurück. Frösche zeigen nach der Injektion von 0,1 Chlorid pro 100 g eine rasch eintretende und bald vorübergehende motorische Lähmung, deren Angriffspunkt in das Zentralnervensystem zu legen ist, da bei völliger Lähmung die Muskeleirregbarkeit vom Nerven her noch erhalten ist. Bei höheren Dosen folgt auf die Lähmung eine langanhaltende spastische Kontraktion der Rückenbeuger, so daß die Tiere emprosthotonisch gekrümmt sind [L. Brunton und Cash<sup>1)</sup>, Lazzaro<sup>2)</sup>, eigene Versuche]. Bei Säugetieren werden gelegentlich geringe Zuckungen und Zittern beobachtet [L. Brunton und Cash, Nebelthau<sup>3)</sup>]. Das wesentlichste Symptom ist bei den letzteren (Kaninchen, Meerschweinchen, Ratte) eine aufsteigende Lähmung.

Der Kreislauf wird wenig gestört; bei Fröschen wird die Pulsfrequenz etwas herabgesetzt, während es bei Säugetieren (Kaninchen, Hunde intravenös ca. 0,1 g pro Kilo) zu einer schwachen, schnell vorübergehenden Blutdrucksenkung kommt, die von einer durch zentrale Vaguserregung bedingten Pulsverlangsamung begleitet ist [Formànek<sup>4)</sup>; Abelous und Bardier<sup>5)</sup> vermiften dagegen jede Änderung der Blutdrucksenkung durch Atropin]. An die Senkung schließt sich wie bei der Injektion von Ammoniak eine geringe Blutdrucksteigerung und Pulsbeschleunigung an (vgl. Abb. 1), die peripher ausgelöst sind, denn sie finden sich auch bei zerstörtem Rückenmark.

Die Atmung bleibt nach der Injektion der genannten Dosen beim Hund unbeeinflußt [Abelous und Bardier].

Bei der Prüfung der Erregbarkeit des Gastrocnemius mit direkter Reizung und mit indirekter Reizung vom Ischiadicus konnten L. Brunton und Cash<sup>6)</sup> am vergifteten Frosch eine geringe Curarewirkung einiger Methylaminsalze nachweisen. Die Erregbarkeit der Muskelsubstanz verhielt sich verschieden, häufig wurde nach Methylaminsalzinjektion eine Steigerung derselben an der mit der Zirkulation in Verbindung gelassenen Extremität beobachtet. Einwirkung von Methylaminbase auf den ausgeschnittenen Froschmuskel macht eine reversible Kontraktur [Schwenker<sup>7)</sup>].

Der isolierte Meerschweinchendarm wird durch Methylamin nicht oder kaum beeinflußt [Guggenheim und Löffler<sup>8)</sup>].

Die Giftigkeit des Methylamins steht hinter der des Ammoniaks weit zurück. Am Frosch bewirken 100 mg Chlorid pro 100 g eine Lähmung von 10 Minuten Dauer, die letale Dose liegt zwischen 200 und 300 mg Chlorid pro 100 g Frosch (eigene Beobachtungen).

Kaninchen vertragen 0,3—0,4 g des Chlorids intravenös ohne Vergiftungserscheinungen [Lazzaro], subcutan wurden fast 2 g überstanden [L. Brunton und Cash<sup>1)</sup>], Meerschweinchen [Lazzaro] und Ratten [L. Brunton und Cash] erliegen Dosen von 0,2—0,3 g Chlorid resp. Sulfat bei subcutaner Injektion nach einigen Stunden.

II. Äthylamin,  $C_2H_5 \cdot NH_2$ . Die Wirkungen dieser Substanz schließen sich eng an die des Methylamins an. Die Unterschiede sind fast nur quantitative.

<sup>1)</sup> T. Lauder Brunton u. J. Th. Cash, Philos. Transact. 1884, S. 197.

<sup>2)</sup> C. Lazzaro, Archivio per le Scienze mediche **15**, 241 (1891).

<sup>3)</sup> E. Nebelthau, Archiv f. experim. Pathol. u. Pharmacol. **36**, 451 (1895).

<sup>4)</sup> E. Formànek, Arch. internat. de Pharmacodyn. et de Thér. **7**, 335 (1900).

<sup>5)</sup> J. E. Abelous u. E. Bardier, Compt. rend. de la Soc. de Biol. **66**, 460 (1909).

<sup>6)</sup> T. Lauder Brunton u. J. Th. Cash, Proc. of the Roy. Soc. of London **35**, 324 (1883).

<sup>7)</sup> G. Schwenker, Archiv f. d. ges. Physiol. **157**, 371 (1914).

<sup>8)</sup> M. Guggenheim u. W. Löffler, Biochem. Zeitschr. **72**, 303 (1915).

Im Warmblüterorganismus, der Äthylaminchlorid vom Darm aus langsamer resorbiert als Methylaminchlorid [Höber<sup>1)</sup>], wird wieder der größte Teil zersetzt, Schmiedeberg<sup>2)</sup> erhielt im Urin eines mit 0,1—0,15 g Äthylamincarbonat pro die gefütterten Hundes nur Spuren freien Äthylamins und äußerst geringe Mengen von Äthylharnstoff. Die überlebende Hundeleber bildet aus Äthylamin Harnstoff [Löffler<sup>3)</sup>].

Die Blutkörperchen des Frosches zeigen die gleichen Veränderungen wie nach der Methylverbindung [Heinz].

Am Zentralnervensystem ist die anfängliche Lähmung nicht mehr so rein ausgeprägt wie bei dem Methylamin. Zwar ist bei Fröschen (30—200 mg der Salze) im allgemeinen nur aufsteigende Lähmung zu beobachten, doch kommt es in Ausnahmefällen zu krampfhaften Bewegungen in Brust- und Bauchmuskulatur oder sogar zu echtem starkem Tetanus [L. Brunton und Cash, Lazzaro]. Bei Säugetieren werden ebenfalls Erregungssymptome, doch nur leichter Art, verursacht, Krämpfe treten dagegen nie auf, und der Tod der Tiere erfolgt durch aufsteigende Lähmung. Auch Äthylamin besitzt eine geringe Curarewirkung, denn gelegentlich ist im Stadium der vollständigen Lähmung des Frosches die elektrische Reizung des Nerven bei erhaltener direkter Erregbarkeit des Muskels unwirksam [L. Brunton und Cash]. Am Meerschweinchen-darm ist die Substanz wieder unwirksam [Guggenheim und Löffler].

Die Wirkung des Äthylamins ist etwas geringer als die des Methylamins. Das Kaninchen zeigt auf 0,35 g Chlorid pro Kilo intravenös keine Symptome [Lazzaro], die letale Dose liegt bei ca. 2 g Jodid pro Tier, für Ratten bei ca. 0,5 g Äthylaminsalz [L. Brunton und Cash].

III. Isopropylamin,  $(\text{CH}_3)_2 \cdot \text{CH} \cdot \text{NH}_2$ , n-Propylamin,  $\text{C}_2\text{H}_5 \cdot \text{CH} \cdot \text{NH}_2$ , Iso-Butylamin,  $(\text{CH}_3)_2 \cdot \text{CH}_2 \cdot \text{CH} \cdot \text{NH}_2$ , n-Butylamin,  $\text{C}_2\text{H}_5 \cdot \text{CH} \cdot \text{CH}_2 \cdot \text{NH}_2$ .

Im Blutdruckversuch haben die beiden Propylamine, wie auch die niederen Homologen, in  $1/10$ -n-Lösung der Katze intravenös, und zwar in der Menge von jeweils 1—2 ccm (= ca. 6—12 mg) injiziert, eine ganz unbeträchtliche Wirkung, erst bei Butylamin, das von Neuberg und Karczag<sup>4)</sup> bei der Fäulnis von d, l-Valin erhalten wurde, wird diese einigermaßen ausgesprochen. Von dieser Substanz wirkt die n-Form etwas stärker als die Iso-Form [Barger und Dale<sup>5)</sup>]. Nach Hanzlic<sup>6)</sup> verursacht Butylamin Blutdrucksenkung, Atmungs-erregung, Krämpfe, vermehrte Peristaltik und Temperatursenkung.

IV. Amylamin,  $\text{C}_5\text{H}_{11} \cdot \text{NH}_2$ . Isoamylamin ist wahrscheinlich einer der wasserlöslichen wirksamen Bestandteile des Mutterkorns [Barger und Dale<sup>7)</sup>], doch ist die aus dem Mutterkorn isolierte Menge so gering, daß ihr kaum eine praktische Bedeutung zukommen dürfte. Weiter gelang die Darstellung aus faulender Hefe [Müller<sup>8)</sup>] und faulendem Pferdefleisch [Barger und Walpole<sup>9)</sup>], und aller Wahrscheinlichkeit findet sich Isoamylamin auch in faulendem Placentargewebe [Rosenheim<sup>10)</sup>]; bei der Fäulnis entsteht es aus Leucin

<sup>1)</sup> R. Höber, Archiv f. d. ges. Physiol. **74**, 246 (1899).

<sup>2)</sup> Schmiedeberg, Archiv f. experim. Pathol. u. Pharmacol. **8**, 1 (1878). — siehe auch E. Salkowski, Zeitschr. f. physiol. Chemie **1**, 1 (1877—78).

<sup>3)</sup> W. Löffler, Biochem. Zeitschr. **85**, 230 (1918).

<sup>4)</sup> C. Neuberg u. L. Karczag, Biochem. Zeitschr. **18**, 435 (1909).

<sup>5)</sup> G. Barger u. H. H. Dale, Journ. of Physiol. **41**, 19 (1910/11).

<sup>6)</sup> P. J. Hanzlic, Journ. of Pharmacol. and exper. Ther. **17**, 327 (1921).

<sup>7)</sup> G. Barger u. H. H. Dale, Journ. of Physiol. **38**, LXXVI (1909).

<sup>8)</sup> A. Müller, Journ. f. prakt. Chemie **70**, 65 (1857).

<sup>9)</sup> G. Barger u. G. S. Walpole, Journ. of Physiol. **39**, 343 (1909).

<sup>10)</sup> O. Rosenheim, Journ. of Physiol. **38**, 337 (1909).

durch  $\text{CO}_2$ -Abspaltung. Bain<sup>1)</sup> isolierte Amylamin aus dem normalen Menschenharn.

Auch Amylamin wird im Organismus des Hundes fast vollständig zerstört, ein sehr kleiner Teil erfährt eine Umwandlung zu Amylharnstoff [Schmiedeberg<sup>2)</sup>], während der Rest vermutlich in Aceton, Valeriansäure und Harnstoff übergeht; wenigstens gelang es Sachs<sup>3)</sup> nach der Durchströmung überlebender Hundelebern mit amylinhaltigem Blut reichlich Aceton nachzuweisen, und Löffler wies bei der gleichen Versuchsanordnung die Bildung von Harnstoff und Valeriansäure nach. Das Kaninchen verbrennt Isoamylamin vollständig: selbst nach 5 g per os und 1,5 g intravenös infundiert ist im Harn weder das Amin noch Isovaleriansäure enthalten. Daß der Abbau über die Isovalerian-

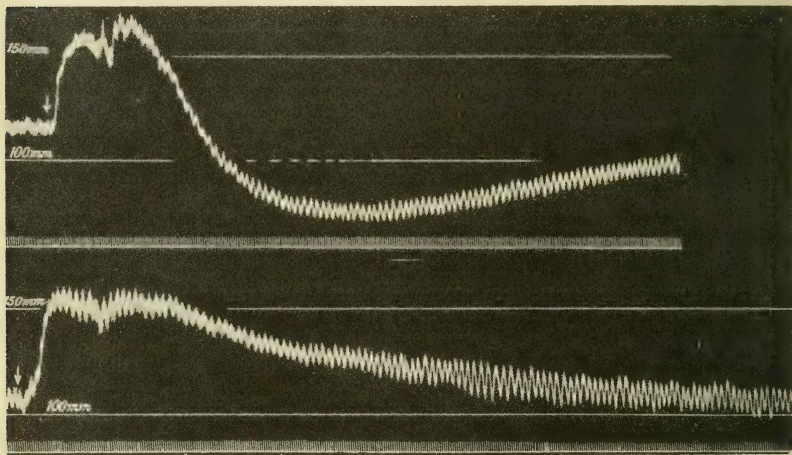


Abb. 2. Wirkung von Adrenalin und Isoamylamin auf den Blutdruck der Katze. (Quecksilbermanometer, Zeit in Sekunden, Gewicht 3,3 Kilo.)

Obere Kurve: Intravenöse Injektion von  $\frac{1}{10}$  mg Adrenalinchlorid.

Untere Kurve (wenige Minuten später aufgenommen): Intravenöse Injektion von 25 mg Isoamylaminchlorid (Merck).

säure erfolgt, ist wahrscheinlich, da diese Säure bei der Durchströmung der überlebenden Kaninchenleber mit Isoamylaminlösung erhalten werden konnte [Guggenheim und Löffler<sup>4)</sup>].

Die zentral-nervösen Erscheinungen nach Amylaminvergiftung decken sich fast vollständig mit denen nach Äthylamininjektion. Bei Fröschen wird nach Dosen über 75 mg Isoamylaminchlorid pro 100 g neben starker narkotischer Wirkung eine schwächere erregende Wirkung, die nicht zu Krämpfen führt, beobachtet, bei Säugetieren (Ratten und Kaninchen) ist die Erregung stärker, und es kann zu intensiven allgemeinen Krämpfen kommen, die durch Zittern

<sup>1)</sup> W. Bain, Quart. Journ. of experim. Physiol. 8, 229 (1914).

<sup>2)</sup> O. Schmiedeberg. Archiv f. experim. Pathol. u. Pharmakol. 8, 1 (1878).

<sup>3)</sup> F. Sachs, Biochem. Zeitschr. 27, 27 (1910).

<sup>4)</sup> M. Guggenheim u. W. Löffler, Biochem. Zeitschr. 72, 325 (1915).



und Streck- und Beugebewegungen des Kopfes eingeleitet werden [L. Brunton und Cash].

Der Kreislauf wird von Isoamylamin und besonders von n-Amylamin dagegen stärker beeinflusst als von den niederen primären Aminen. Nach

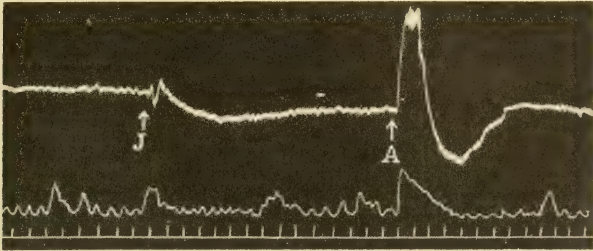


Abb. 3. Wirkung des Isoamylamins auf Blutdruck und Uterus des Kaninchens, verglichen mit Adrenalin.

Obere Linie: Blutdruckkurve, Membranmanometer.

Untere Linie: Uterusbewegungen, in situ aufgenommen.

Bei J: Intravenöse Injektion von 50 mg Isoamylaminchlorid (Merck).

Bei A: Intravenöse Injektion von  $\frac{1}{10}$  mg Adrenalinchlorid.

Zeit in Minuten, Gewicht: 1,3 kg.

einer Latenzzeit, die die der aromatischen blutdrucksteigernden Amine übertrifft, folgt auf eine gelegentliche initiale Blutdrucksenkung bei Hunden und Katzen ein langsamer Anstieg mit folgendem ebenfalls langsam verlaufendem Abfall. Während der initialen Blutdrucksenkung ist die Pulszahl infolge direkter Herzwirkung verlangsamt, später folgt eine Zunahme der Puls-

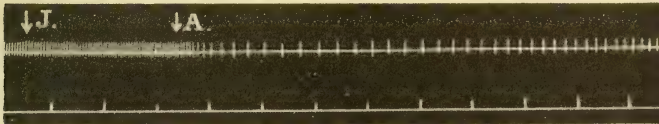


Abb. 4. Vaso konstriktorische Wirkung des Isoamylamins und des Adrenalins auf die Gefäße der Froschbeine.

Obere Linie: Registrierung der aus der Vene austropfenden Ringerlösung.

Bei J: Injektion von  $\frac{1}{2}$  cem einer Isoamylaminchloridlösung 1: 100 (ohne Wirkung).

Bei A: Injektion von  $\frac{1}{2}$  cem einer Adrenalinchloridlösung 1: 500 000 (starke Verengerung der Gefäße).

Untere Linie: Zeit in Minuten.

frequenz. Das gleiche Verhalten zeigt das isolierte Kaninchenherz [Barger und Dale<sup>1)</sup>].

Die blutdrucksteigernde Kraft des Isoamylamins bleibt weit hinter der des Adrenalins zurück: wie auf Abb. 2 zu erkennen ist, erhöht Isoamylamin den Druck der Katze weniger als Adrenalin in der Menge von  $\frac{1}{250}$  der Isoamylamindose. Bei Kaninchen fehlt die Drucksteigerung oft sogar ganz und an ihrer Stelle erscheint eine langanhaltende Drucksenkung (vgl. Abb. 3).

<sup>1)</sup> G. Barger u. H. H. Dale, Journ. of Physiol. **41**, 19 (1910/11).

Schon aus dieser letzten Beobachtung ergibt sich, das Isoamylamin nicht den gleichen Angriffspunkt wie Adrenalin haben kann. Beweisend für einen verschiedenen Angriffsort ist weiter die Tatsache, daß die Gefäße der Froschbeine durch Isoamylamin nicht oder nur außerordentlich viel schwächer als durch Adrenalin verengt werden (Abb. 4). (Dale und Dixon halten dagegen einen Teil des Isoamylaminangriffs für identisch mit dem Adrenalinangriff, da Ergotoxin die blutdrucksteigernde Wirkung aufhebt).

Die im Onkometer eingeschlossenen Organe der Katze zeigen während der Blutdrucksteigerung eine Volumenabnahme (Bein, Darm). Die Coronargefäße werden anfänglich vielleicht etwas verengt, später ist die aus ihnen ausfließende Blutmenge dagegen vermehrt [Dale und Dixon<sup>1)</sup>]. Isolierte Warmblütergefäßstreifen reagierten in Versuchen von Cow<sup>2)</sup> auf Isoamylamin mit schwachen und kurzdauernden Kontraktionen, die bei Lungengefäßen, die nach Dale und Dixon im Onkometerversuch eine primäre Verengung mit folgender Erweiterung zeigen, vermißt wurde. Eine nur geringe direkte vasokonstriktorische Wirkung auf die Blutgefäße konstatierte auch Engel<sup>3)</sup>, in dessen Versuchen nach der Injektion von Isoamylamin in Rattentumoren die bei Adrenalin sehr ausgesprochene nekrotisierende Wirkung vermißt wurde.

An einem Teil der vegetativen Organe äußert Isoamylamin eine im Sinne einer Sympathicusreizung verlaufende Wirkung: nach der intravenösen Injektion und bei Vergiftung des überlebenden Organs wird der Tonus und die rhythmische Bewegung des Darms kurz gehemmt [Guggenheim und Löffler<sup>4)</sup> fanden dagegen, daß Isoamylamin von der Konzentration 1:20 000 an den isolierten Meerschweinchendarm erregt], die entnervte Blase wird bei Katzen ebenfalls gehemmt, doch weniger als durch gleich stark blutdrucksteigernde Dosen Adrenalin. Auch die Wirkung auf den Kaninchen- und Katzenuterus gleicht zwar im Prinzip der des Adrenalins (Erregung des Kaninchen- und des graviden Katzenuterus, Hemmung des nichtgraviden Katzenuterus), aber wieder ist sie nur ganz schwach (vgl. Abb. 3) [Dale und Dixon].

Die Pupille der Katze wird nach intravenöser Injektion unter Retraktion der Membrana nictitans erweitert [Dale und Dixon].

Während also das Isoamylamin zum Teil eine Erregung der vom Sympathicus innervierten Organe im Sinne des Adrenalins bewirkt, weisen einige andere Symptome auf Angriffspunkte hin, die vom Sympathicus unabhängig sind. So wird die Bronchialmuskulatur nicht erweitert, sondern schwach verengt. Neben einer Sekretion der Tränendrüse wird bei Katzen [Dale und Dixon] und bei Kaninchen [L. Brunton und Cash] Speichelfluß erhalten. Wie die niederen Homologen hat Amylamin eine geringe curareartige Wirkung auf die motorischen Nervenenden des Frosches [L. Brunton und Cash]. Auf den Stoffwechsel der Ratte übte die subcutane Einspritzung von 20 mg Isoamylamin HCl keine Wirkung aus [Abelin<sup>5)</sup>].

Die letalen Dosen scheinen etwa dieselben wie für Methyl- und Äthylamin zu sein: Frösche sterben auf 150—200 mg Chlorid pro 100 g (eigene Versuche), eine Ratte erlag auf 1,5 g des Sulfats, ein Kaninchen auf 1,8 g des Jodids [L. Brunton und Cash]. 0,25 g pro Kilo Kaninchen wirkt nicht giftig [Piazza<sup>6)</sup>].

<sup>1)</sup> H. H. Dale u. W. E. Dixon, Journ. of Physiol. **30**, 25 (1909/10).

<sup>2)</sup> D. Cow, Journ. of Physiol. **42**, 125 (1911).

<sup>3)</sup> H. Engel, Zeitschr. f. experim. Pathol. u. Ther. **11**, 9 (1912).

<sup>4)</sup> M. Guggenheim u. W. Löffler, Biochem. Zeitschr. **72**, 303 (1915).

<sup>5)</sup> J. Abelin, Biochem. Zeitschr. **101**, 197 (1920).

<sup>6)</sup> J. G. Piazza, Zeitschr. f. experim. Path. u. Therap. **17**, 318 (1915).

**V. Höhere Glieder.** Diese wurden zum größten Teil nur auf ihre blutdrucksteigernde Wirkung an der Rückenmarkskatze untersucht [Barger und Dale]. **n-Hexylamin**, der wirksamste Körper unter den untersuchten primären Aminen, hat mit isomolekularer Isoamylaminlösung verglichen, eine über doppelt so starke Blutdrucksteigerung zur Folge, **n-Heptylamin** ist ebenfalls über zweimal so wirksam wie Isoamylamin, während bei **n-Octylamin** eine erhebliche Wirksamkeitsabnahme gegen Heptylamin zu konstatieren ist. Auch die folgenden Glieder, bis hinauf zum **n-Tridekylamin**, haben noch pressorische Wirkung, doch wird sie teilweise verdeckt durch die schon bei Isoamylamin schwach vorhandene, von Octylamin ab stärker ausgeprägte direkte Herzhemmung und durch eine am Rückenmark ausgelöste Krampfwirkung.

**Vinylamin**,  $\text{CH}_2 \cdot \text{CH}_2 \cdot \text{NH}_2$ , und **Iso-Allylamin**,  $\text{CH}_3 \cdot \text{CH} = \text{CH} \cdot \text{NH}_2$ , sind beide von erheblicher Giftigkeit. Vinylamin, eine flüssige, in wässriger Lösung wenig haltbare Base, wird im Organismus zersetzt. Vinylamin macht nach einer mehrere Stunden andauernden Latenzzeit bei Warmblütern heftige tonisch-klonische Krämpfe mit gleichzeitiger Parese der Extremitäten, die nach einigen Stunden in tiefes Koma übergeht. Der Tod erfolgt an Atemlähmung. Neben Erweiterung der Pupillen wurden Speichel- und Tränensekretion beobachtet, der Puls ist stark beschleunigt. Fast regelmäßig kommt es zu schwerer hämorrhagischer Entzündung der Nieren mit Polyurie, die bei subakuter Vergiftung noch nach mehreren Tagen den Tod herbeiführen kann [Ehrlich<sup>1</sup>), Levaditi<sup>2</sup>), Schlayer und Takayasu<sup>3</sup>), Oka<sup>4</sup>), Luzzatto<sup>5</sup>)].

Die letalen Dosen liegen für Kaninchen bei 25–30 mg des Vinylaminchlorids pro Kilo (Tod in 4–6 Stunden), bei Meerschweinchen bei ca. 17–20 mg pro Kilo (Tod nach höchstens 10–15 Stunden), während Mäuse Dosen von 25 mg erliegen [Levaditi<sup>2</sup>)]. Frösche sterben auf 25–30 mg pro 100 g nach Krämpfen, die gelegentlich pikrotoxinartige Form zeigen, in tiefer Lähmung [Luzzatto]. Isoallylamin ist von etwas geringerer Giftigkeit [Dosis letalis für Mäuse, Meerschweinchen und Hunde 50, 40 resp. 30 mg pro Kilo subcutan, für Ziegen 10 mg pro Kilo, Gabriel und v. Hirsch<sup>6</sup>)].

**Allylamin**,  $\text{CH}_2 = \text{CH} \cdot \text{CH}_2 \cdot \text{NH}_2$  hat bei Fröschen auch in großen Dosen keine Wirkung auf das Zentralnervensystem. Auf 0,05 g kommt es zu diastolischem Herzstillstand. Warmblüter zeigen als wichtigste Symptome: sehr heftige Erregung des Atemzentrums mit folgender Lähmung, starke Diarrhoen, tiefe Blutdrucksenkung, Temperatursturz. Bei der Sektion findet sich starke Hyperämie der Lungen, dagegen keine Nierenschädigung. Die tödliche Dose liegt bei 0,04 g pro Kilo Warmblüter [Piazza<sup>7</sup>)].

**Chloräthylamin**,  $\text{CH}_2\text{Cl}-\text{CH}_2 \cdot \text{NH}_2$ , soll nach Luzzatto ebenso wie die entsprechende Bromverbindung im Organismus in Vinylamin übergehen. Die Vergiftungssymptome sind die gleichen wie nach Vinylamin [siehe auch Oka].

<sup>1</sup>) P. Ehrlich, Leydens Festschrift 1898, zit. nach:

<sup>2</sup>) C. Levaditi, Arch. internat. de Pharmacodynamie et de Thérapie **8**, 45 (1901).

<sup>3</sup>) Schlayer u. Takayasu, Deutsches Archiv f. klin. Medizin **98**, 17 (1910).

<sup>4</sup>) Oka, Virchows Archiv f. pathol. Anat. **214**, 149 (1913).

<sup>5</sup>) R. Luzzatto, Arch. di Farmac. sperim. **17**, 455 (1914). Zeitschr. f. experim. Pathol. u. Therap. **16**, 18 (1914).

<sup>6</sup>) S. Gabriel u. C. Freih. v. Hirsch, Berichte d. Deutschl. chem. Gesellschaft **29** III, 2747 (1896).

<sup>7</sup>) J. G. Piazza, Zeitschr. f. experim. Pathol. u. Therap. **17**, 318 (1915).



## 2. Sekundäre Amine.

I. **Dimethylamin**,  $(\text{CH}_3)_2 \cdot \text{NH}$ , ist in zersetztem Fischfleisch und Wurstfleisch enthalten [Bocklisch<sup>1)</sup>, Mörner<sup>2)</sup>, Ehrenberg<sup>3)</sup>]. Die narkotische Wirkung am Zentralnervensystem deckt sich bei Kalt- und Warmblütern mit der bei Methylaminvergiftung [L. Brunton und Cash<sup>4)</sup>], doch ist die zentral-erregende Wirkung nach Nebelthau<sup>5)</sup> stärker ausgebildet als bei jener [vgl. dagegen Hildebrandt<sup>6)</sup>], der Erregungssymptome bei Katzen vermißt. Dimethylamin kann jedoch selbst bei letalen Dosen keine echten Krämpfe erzeugen. Auf die Erythrocyten des Frosches wirkt die Substanz wie Methylamin [Heinz].

Der Blutdruck des Hundes wird durch größere Dosen des Chlorids (z. B. 0,13 g pro Kilo) nur flüchtig gesenkt. Diese Senkung ist etwas stärker (nach Formánek geringer) als bei isomolekularen Mengen des Monomethylamins [Abelous und Bardier<sup>7)</sup>]. Die Herztätigkeit des mit 0,1 g Dimethylamin vergifteten Frosches ist stark verlangsamt [Nebelthau].

Im Gegensatz zum Monomethylamin wird die Atemfrequenz unmittelbar nach der Injektion beschleunigt [Abelous und Bardier, Nebelthau]; in späteren Vergiftungsstadien folgt eine ausgesprochene Verlangsamung und Lähmung der Atmung [L. Brunton und Cash].

Die Curarewirkung wird durch Einführung des 2. Methyles abgeschwächt [L. Brunton und Cash], die Toxizität dagegen ist etwas vermehrt. Die letale Dose liegt für Kaninchen etwa bei 0,6 g der Base, als Chlorid oder Sulfat injiziert.

II. **Diäthylamin**,  $(\text{C}_2\text{H}_5)_2 \cdot \text{NH}$ , wurde unter bakteriellem Einfluß aus tierischem Gewebe erhalten [Ehrenberg]. Von Kaninchen wird Diäthylamin nach Verfütterung nicht unverändert ausgeschieden [Hildebrandt<sup>8)</sup>]. Die Giftigkeit für keimenden Weizen ist gering [Bokorny<sup>9)</sup>].

Die zentralnervösen Erscheinungen bei Froschen, Ratten, Kaninchen sind dieselben wie bei der Dimethylverbindung. Mäuse dagegen zeigen nach Diäthylaminvergiftung schwere, tödlich endende Krämpfe [L. Brunton und Cash, Hildebrandt<sup>6)</sup>].

Der Blutdruck der Katze wird durch kleine Dosen (ca. 7—15 mg intravenös als Chlorid) nicht gestört [Barger und Dale<sup>10)</sup>]. Für Kaninchen ist die Giftigkeit etwas geringer als die des Dimethylamins [L. Brunton und Cash].

III. **Oxyäthylmethylamin**,  $\text{CH}_2 \cdot \text{OH} \cdot \text{CH}_2 \cdot \text{NH} \cdot \text{CH}_3$ , die Seitenkette des Adrenalins, ist ohne Wirkung auf den Blutdruck von Kaninchen (bei 10 mg intravenös) [Dakin<sup>11)</sup>].

IV. **Höhere Glieder**. Mit zunehmender Molekulargröße tritt mehr und mehr neben der narkotischen die erregende Wirkung in Erscheinung: bei Di-

<sup>1)</sup> O. Bocklisch, Berichte d. deutsch. chem. Gesellsch. **18**, II, 1922 (1885).

<sup>2)</sup> C. Th. Mörner, Zeitschr. f. physiol. Chemie **22**, 514 (1896/97).

<sup>3)</sup> A. Ehrenberg, Zeitschr. f. physiol. Chemie **11**, 239 (1887).

<sup>4)</sup> T. Lauder Brunton u. J. Th. Cash, Proc. of the Roy. Soc. of London **35**, 324 (1883).

<sup>5)</sup> E. Nebelthau, Archiv f. experim. Pathol. u. Pharmacol. **36**, 451 (1895).

<sup>6)</sup> H. Hildebrandt, Archiv f. experim. Pathol. u. Pharmacol. **54**, 125 (1906).

<sup>7)</sup> J. E. Abelous u. E. Bardier, Compt. rend. de la Soc. de Biol. **66**, 460 (1909).

<sup>8)</sup> H. Hildebrandt, Arch. internat. de Pharmacodynamie et de Thérapie **8**, 499 (1901).

<sup>9)</sup> Th. Bokorny, Arch. f. d. ges. Physiol. **172**, 466 (1918).

<sup>10)</sup> G. Barger u. H. H. Dale, Journ. of Physiol. **41**, 19 (1910/11).

<sup>11)</sup> H. D. Dakin, Proceed. of the Roy. Soc. of London. Serie B, **76**, 498 (1905).

propylaminvergiftung werden Kaninchen sehr aufgeregt, nach Diisobutylamininjektion zeigen Katzen Krämpfe, Diisoamylamin bewirkt bei Kaninchen apomorphinartige Erregung [Hildebrandt].

Der Blutdruck wird von Diisoamylamin (ca. 15—30 mg als Chlorid intravenös) nur sehr wenig gesteigert, bedeutend weniger, als nach Injektion kleinerer Mengen des entsprechenden primären Amins [Barger und Dale<sup>1)</sup>].

Die Giftigkeit steigt rasch an: Dipropylamin ist fast 10 mal so giftig als Diäthylamin, Diisobutylamin ist für Katzen schon in der Menge von ca. 0,2 g des Chlorides, subcutan injiziert, tödlich; wenige Milligramm Diisoamylaminchlorid machen beim Frosch eine lange anhaltende Lähmung und Kaninchen zeigen nach ca. 0,1 g pro Kilo schwere Vergiftungserscheinungen [Hildebrandt, Hanzlic<sup>2)</sup>].

### 3. Tertiäre Amine.

I. Trimethylamin,  $(\text{CH}_3)_3 \cdot \text{N}$ , ist ein farbloses Gas mit starkem Fischgeruch, das sich bei zahlreichen Fäulnisprozessen bildet [siehe bei Rona u. Guggenheim<sup>3)</sup>]. Wahrscheinlich ist im normalen Harn eine ganz geringe Menge von Trimethylamin enthalten<sup>4)</sup>. Bei subcutaner Injektion starker Trimethylaminlösungen entsteht an der Injektionsstelle eine geringe lokale Reizung [Laborde<sup>5)</sup>, Dujardin-Baumetz<sup>6)</sup>, Selige und Husemann<sup>7)</sup>]; letztere wird vermißt, wenn 10proz. Lösung auf der Haut verrieben wird. Die Ausscheidung der Substanz ist nicht näher untersucht; Selige gibt an, daß der Harn und die Atemluft seiner Versuchstiere den typischen Trimethylamingeruch aufwiesen. Die überlebende, mit Blut durchströmte Hundeleber bildet aus dem Ammoniakrest der Substanz Harnstoff [Löffler<sup>8)</sup>].

Die roten Blutkörperchen des Frosches zeigen nach Trimethylamininjektion (50 mg) die gleichen Degenerationen wie nach Methylamin (siehe dort).

Die zentralnervöse Wirkung des Trimethylamins gleicht der der niederen primären und sekundären Amine. Das Trimethylamin ist in erster Linie wieder ein Narkoticum, doch sind Erregungserscheinungen stärker als bei jenen ausgeprägt. Frösche, die durch kleinere Dosen (0,2 g des Chlorides pro 50 g) in einen Zustand totaler zentraler Lähmung versetzt werden, können auf große Mengen (0,3 g) gelegentlich nach Reflexsteigerung Krampfanfälle zeigen [Santesson und Koraen<sup>9)</sup>]; die negativen Ergebnisse anderer Autoren erklären sich aus der unter dem Schwellenwert bleibenden Dosierung [L. Brunton und Cash<sup>10)</sup>, Selige].

Gleiche Vergiftungserscheinungen des Zentralnervensystems bietet der Warmblüter: Hunde, Kaninchen und kleinere Nager zeigen zunehmende Schwäche und sie ertragen Seitenlage; meist sind die Erregungssymptome

<sup>1)</sup> G. Barger u. H. H. Dale, l. c.

<sup>2)</sup> P. J. Hanzlic, Journ. of Pharmac. and exp. Ther. **17**, 327 (1921).

<sup>3)</sup> P. Rona, Biochem. Handlexikon **4**, 801. — M. Guggenheim, Die proteinogenen Amine. Berlin 1920.

<sup>4)</sup> F. de Filippi, Zeitschr. f. physiol. Chemie **49**, 433 (1906). — Takeda, Archiv f. d. ges. Physiol. **112**, 82 (1909). — T. Kinoshita, Centralbl. f. Physiol. **24**, 776 (1911).

<sup>5)</sup> M. Laborde, Gaz. de Paris, **48**, Jg. 367 (1874).

<sup>6)</sup> Dujardin-Baumetz, Gaz. de Paris, **48**, Jg. 356 (1874).

<sup>7)</sup> A. Selige u. Th. Husemann, Archiv f. experim. Pathol. u. Pharmacol. **6**, 55 (1877).

<sup>8)</sup> W. Löffler, Biochem. Zeitschr. **85**, 230 (1918).

<sup>9)</sup> C. G. Santesson u. G. Koraen, Skand. Archiv f. Physiol. **10**, 201 (1900).

<sup>10)</sup> L. Brunton u. Cash, l. c.

auf Reflexübererregbarkeit und fibrilläre Muskelzuckungen beschränkt [Lahorde, Dujardin-Baumetz, L. Brunton und Cash] und die Angabe von Selige, daß Trimethylamin bei Kaninchen ein gelegentlich lang anhaltendes Stadium klonisch-tonischer Krämpfe verursache, steht isoliert.

Der Blutdruck des Hundes wird durch intravenöse Trimethylamininjektion (ca. 0,1 g pro Kilo) nach Abelous und Bardier schwach, nach Formànek<sup>1)</sup> bis auf das Doppelte gesteigert. Gelegentlich geht der Steigerung eine kurze, zum Teil auf Vagusreizung beruhende Drucksenkung und starke Pulsverlangsamung voraus [Selige, Abelous und Bardier, Formànek]. Bei Kaninchen (0,2 g pro Kilo intravenös) wird der Druck für wenige Minuten gesenkt, um dann enorm zu steigen [Wittkowski<sup>2)</sup>].

Die Blutdrucksteigerung ist ausschließlich peripheren Ursprunges, denn sie kommt auch nach völliger Entfernung des Kopf- und Rückenmarkes zustande. Nach Bain<sup>3)</sup> fehlt sie nach Injektion von sorgfältig gereinigtem Trimethylamin.

Die Atmung wird bei Hunden nach intravenöser Injektion von 0,1 g pro Kilo anhaltend und stark erregt [Abelous und Bardier, ebenso bei Katzen, Gaethgens<sup>4)</sup>], bei Kaninchen ist dagegen die erregende Wirkung wenig ausgesprochen und es folgt auf sie bald eine starke Respirationsverlangsamung und bei hohen Dosen der völlige Respirationsstillstand [Selige, L. Brunton und Cash].

Die Bronchialmuskulatur von Hunden zeigt im Zustand der Pilocarpin- kontraktion auf Trimethylamin — die Dosen sind nicht genannt — eine erhebliche Erweiterung [Jackson<sup>5)</sup>].

In den späteren Vergiftungsstadien tritt ein mäßig starker Speichelfluß auf. Launoy<sup>6)</sup> erhielt durch intravenöse Injektion großer Trimethylamin-dosen (0,1 g pro Kilo und mehr) bei Hunden eine schwache Pankreassaftsekretion; das Sekret glich dem nach Pilocarpininjektion erhaltenen, so daß die Annahme einer Vaguswirkung wie beim Blutdruck naheliegt (das primäre und sekundäre Methylamin war ohne Wirkung auf die Pankreassekretion).

Die Curarewirkung des Trimethylamins am vergifteten Frosch ist nur gering [L. Brunton und Cash]; sie wird erst nach 0,3 g des Chorides an den Muskelermüdungsreihen bei Reizung vom Nerven aus erkennbar [Santesson und Koraen].

Trimethylaminbase löst am ausgeschnittenen Froschmuskel eine etwas stärkere Kontraktur als Monomethylamin aus [Schwenker<sup>7)</sup>].

Die Temperatur der vergifteten Tiere nimmt um einige Grade ab, am Kaninchen z. B. nach 0,6 g Chlorid pro Kilo, um über 4° [Dujardin-Baumetz, Selige].

Die tödlichen Dosen liegen für den Frosch bei 0,1—0,2 g; Kaninchen werden nach Selige durch 1 g pro Kilo in 4 Stunden getötet und eine ähnliche Empfindlichkeit fanden auch L. Brunton und Cash, während Dujardin-Baumetz, und neuerdings Dreyfus<sup>8)</sup> eine viel höhere Letaldose angeben.

<sup>1)</sup> E. Formànek, Arch. internat. de Pharmacodynamie et de Thérapie **7**, 335 (1900).

<sup>2)</sup> D. Wittkowski, Über die Wirkung der Amide auf den Blutdruck. Diss. Berlin, 1890.

<sup>3)</sup> W. Bain, Quarterly Journal of experim. Physiology **8**, 229 (1914).

<sup>4)</sup> Gaethgens, Dorpater medicin. Zeitschr. **4**, 185; zit. nach Jahresber. über die Leistungen und Fortschritte in der ges. Medizin **8**, 386 (1873).

<sup>5)</sup> D. E. Jackson, Journ. of Pharmacol. and experim. Ther. **4**, 291 (1913).

<sup>6)</sup> L. Launoy, Compt. rend. de la Soc. de Biol. **72**, 1069 (1912).

<sup>7)</sup> G. Schwenker, Archiv f. d. ges. Physiol. **157**, 371 (1914).

<sup>8)</sup> L. Dreyfus, Compt. rend. de la Soc. de Biol. **83**, 481 (1920), nach Berichte über d. ges. Physiol. **2**, 621 (1920).



Nach letzterem liegt die letale Dose für Kaninchen bei 6 g der Base subkutan. Hunde sollen nach Laborde von der Base 10 g bei Verfütterung vertragen.

II. **Triäthylamin.** Die Lähmungs- und Erregungserscheinungen und die Blutwirkung sind dieselben wie bei Trimethylamin, und schwache Curarewirkung ist ebenfalls vorhanden [L. Brunton und Cash]. Der Blutdruck wird nicht gesteigert [Bain<sup>1)</sup>]. Die Drüsensekretionswirkung fehlt; Speichelfluß und Pankreassekretion [Launoy] wurden nicht beobachtet.

Die Wirksamkeit des Triäthylamins ist etwas geringer als die des tertiären Methylamins [L. Brunton und Cash].

III. **Tributylamin** ist nach Hanzlic giftiger als Di- und Monobutylamin.

### Diamine.

Die pharmakologische Untersuchung dieser Reihe ist bisher nur relativ unvollständig durchgeführt worden. Die Prüfung ergab, daß mit der Einführung des 2. Amines die Giftigkeit im allgemeinen abnimmt. Doch besteht die häufig zu findende Angabe von der völligen physiologischen Unwirksamkeit nicht zu Recht.

Diamine finden sich neben Monoaminen in faulendem Fleisch, menschlichen Leichen, Bakterienkulturen usw. [Brieger<sup>2)</sup>]. Ihr Auftreten im Harn wird häufig bei Cystinurikern beobachtet [v. Udránski und Baumann<sup>3)</sup>].

Die wichtigsten der pharmakologisch untersuchten Diamine, Tetra- und Pentamethyldiamin, sind in reinem Zustand farblose Flüssigkeiten, die aus der Luft leicht Kohlensäure anziehen, in Äther und Alkohol schlecht löslich sind und mit Salzsäure wasserlösliche Salze bilden.

Die basische Natur der Diamine steigt mit zunehmender Entfernung der Aminogruppen voneinander. Die elektrische Leitfähigkeit beträgt bei  $v = 32$  für

Äthylendiamin . . . . .	10,78	Tetramethyldiamin . . . . .	24,6
Piperazin . . . . .	9,14)	Pentamethyldiamin . . . . .	28,2
Trimethyldiamin . . . . .	20,6		

I. **Äthylendiamin**,  $\text{NH}_2 \cdot \text{CH}_2 \cdot \text{CH}_2 \cdot \text{NH}_2$ . Kleinere Mengen (0,25 g pro Kilo) des Äthylendiamins werden im Organismus des Hundes nicht unzersetzt ausgeschieden. Nach 0,6 g pro Kilo per os wurde dagegen aus dem in den folgenden Tagen entleerten Harn eine geringe Menge unveränderter Substanz wiedererhalten [v. Udránski und Baumann<sup>3)</sup>]. Ebenso findet sich bei Kaninchen nach der Verfütterung unverändertes Diamin im Harn [Pohl<sup>4)</sup>].

Nach der Vergiftung mit Äthylendiamin und ebenso mit den höheren Homologen zeigen die Froscherythrocyten die bei Methylaminvergiftung angegebenen Degenerationen [Heinz]. Beim Warmblüter und beim Menschen sahen Nonnenbruch und Szyska<sup>5)</sup> nach Äthylendiamin eine sehr beträchtliche Beschleunigung der Blutgerinnung. Da nach der Milzentfernung beim Kaninchen diese Wirkung fehlte, nehmen sie an, daß die Substanz die Milz zu vermehrter Abgabe von Fibrinferment anrege.

<sup>1)</sup> W. Bain, Quarterly Journal of experim. Physiology **8**, 229 (1914).

<sup>2)</sup> L. Brieger, I. Über Ptomaine. Berlin 1885. II. Weitere Untersuchungen über Ptomaine. Berlin 1885. III. Untersuchungen über Ptomaine. 3. Teil. Berlin 1886, siehe auch M. Guggenheim. Die biogenen Amine. Berlin 1920, S. 123ff.

<sup>3)</sup> L. v. Udránsky u. E. Baumann, Zeitschr. f. physiol. Chemie **15**, 77 (1891). — Über Diaminurie vgl. O. v. Fürth, Probleme der physiologischen und pathologischen Chemie. Leipzig 1913. II, 117 und E. Garrod u. W. H. Hurttley, Journ. of Physiol. **34**, 217 (1906).

<sup>4)</sup> J. Pohl, Archiv f. experim. Pathol. u. Pharmakol. **41**, 97 (1898).

<sup>5)</sup> Nonnenbruch u. Szyska, Deutsches Archiv f. klin. Med. **134**, 174 (1920).

Das Zentralnervensystem der Kaninchen wird durch Äthylendiamin (2 g) erregt, so daß mehrere Stunden nach der subcutanen Injektion Anfälle klonischer Krämpfe auftreten. Diesen folgen Lähmungserscheinungen. Die Körpertemperatur sinkt ab [Brieger<sup>1</sup>], Pohl und Barbour<sup>2</sup>]. Beim Hund erinnern die nach intravenöser Injektion zu beobachtenden Symptome an Arsenwirkung: der Blutdruck nimmt langsam ab, die Temperatur sinkt, Durchfälle setzen ein, und die motorischen Funktionen werden gelähmt [Pohl]. Als erstes Symptom stellt sich nach Äthylendiaminvergiftung bei Kaninchen schwacher Speichelfluß und Zunahme der Atemfrequenz ein, die später in hochgradige Dyspnöe übergeht. Der Blutdruck sinkt bei allen Warmblütern durch zentralen Angriff ab [Barbour].

Nach Pohls Untersuchungen hat Äthylendiamin einen tiefgreifenden Einfluß auf die synthetischen Vorgänge des Organismus. Die Vereinigung von injizierter Benzoesäure mit Glykokoll zu Hippursäure wird durch die gleichzeitige Injektion des Diamins sehr stark gehemmt: statt der normalerweise zu Hippursäure synthetisierbaren Menge von 0,7—0,8 g Benzoesäure werden nur noch 0,2—0,5 g in Hippursäure übergeführt. Eine ähnliche Hemmung findet sich auch für die Urochloralsäuresynthese aus Chloralhydrat, die um durchschnittlich 40% abnimmt, für die Amylenhydrat-Glucuronsäurepaarung und in besonders starkem Maße für die Euxanthon-Glucuronsäurepaarung, die fast regelmäßig so vollkommen gehemmt wird, daß der Harn überhaupt nicht mehr reduziert. Dagegen findet sich kein Einfluß auf die Harnsäurebildung bei Huhn und Hund und ebensowenig auf die Paarung des Phenols mit Glucuronsäure und Schwefel. In Kontrollversuchen wurde bewiesen, daß es sich nicht lediglich um sekundäre Hemmungen der Ausscheidung der gepaarten Verbindungen durch die nach Äthylendiaminvergiftung fast regelmäßig auftretende Nierenentzündung handelt, sondern es kommt unter der Giftwirkung des Diamines zu einer primären Einschränkung der synthetischen Prozesse.

Die letale Dose des Äthylendiamins liegt für die Maus bei 15 mg pro 20 g [Barbour] und für Kaninchen über 1 g und unter 2 g pro Kilo subcutan. Ein Hund starb nach 1 g intravenös am 2. Tage [Pohl], Ratten erliegen der Menge von 30—50 mg [Hess und Müller<sup>3</sup>].

II. Trimethylendiamin,  $\text{NH}_2 \cdot (\text{CH}_2)_3 \cdot \text{NH}_2$ . Auf die Injektion von 0,25 g pro Kilo folgten neben verlangsamter und arhythmischer Tätigkeit des Herzens starke Dyspnöe und, nach vorübergehender Erholung, Tod infolge schwerer Nierenveränderungen. Die Urochloralsäuresynthese wird durch dieses Diamin ebenfalls stark gehemmt [Pohl<sup>4</sup>]. Für Ratten ist 0,1 g subcutan nicht tödlich [Hess und Müller].

III. Tetramethylendiamin,  $\text{NH}_2 \cdot (\text{CH}_2)_4 \cdot \text{NH}_2 = \text{Putrescin}$ . Putrescin wurde zuerst von Brieger<sup>5</sup>) aus verwesenden menschlichen Kadavern isoliert, in denen diese Substanz vermutlich aus dem Ornithin entsteht. Denn Ellinger<sup>6</sup>) erhielt bei der Fäulnis des Ornithins unter Abspaltung von Kohlensäure Putrescin in reicher Ausbeute. Weiter findet sich Putrescin in gefaultem

<sup>1</sup>) L. Brieger, I. c. I. S. 45—47; II. S. 2.

<sup>2</sup>) H. G. Barbour, Journ. of Lab. and clin. Med. **9**, 479 (1920), nach Physiol. Abstracts **5**, 251 (1920).

<sup>3</sup>) L. Hess u. H. Müller, Zeitschr. f. experim. Pathol. u. Ther. **17**, 59 (1914).

<sup>4</sup>) J. Pohl, Archiv f. experim. Pathol. u. Pharmakol. **41**, 97 (1898).

<sup>5</sup>) L. Brieger, I. c. II, S. 43ff.

<sup>6</sup>) A. Ellinger, Zeitschr. f. physiol. Chemie **29**, 334 (1900).

Fleisch, im Mutterkorn, in Bakterienkulturen und diarrhöischen Stuhlentleerungen<sup>1)</sup>.

Nach v. Udránski und Baumann<sup>2)</sup>, die zuerst die Identität des Putrescins mit Tetramethyldiamin feststellten, wird das Tetramethyldiamin, in geringeren Mengen gegeben, vom Organismus des Hundes abgebaut, während auf große Mengen ein kleiner Teil unverändert in den Harn übergeht.

Die durch subcutane und intravenöse Injektion von Tetramethyldiamin bei Kaninchen ausgelösten Symptome decken sich nach kurzen Angaben von Pohl mit den Erscheinungen nach Äthylendiaminvergiftung. Neben motorischer Parese treten Krämpfe auf; die Atmung wird dyspnoisch, der Puls verlangsamt und arhythmisch. Der Blutdruck dagegen bleibt normal.

Im Gegensatz zu anderen Diaminen hemmt Putrescin die Urochloralsäuresynthese nicht.

Die Toxizität scheint größer als die des Äthylendiamins zu sein, denn ca. 0,2 g pro Kilo subcutan verursachten bei Kaninchen schon schwere Erkrankung [Pohl], und 1 g pro Kilo Kaninchen und Ratte ist tödlich [Hess und Müller]. v. Udránski und Baumann<sup>2)</sup> sahen bei einem Versuchshund nach Verfütterung von 0,5 g des Chlorides pro Kilo keine Vergiftungssymptome. Nach Dreyfus<sup>3)</sup> liegt die tödliche Menge bei 1,6 g (per os) pro Kilo Kaninchen. Nach intravenöser Injektion soll schon 1 mg pro Kilo tödlich wirken.

IV. **Pentamethyldiamin**,  $\text{NH}_2 \cdot (\text{CH}_2)_5 \cdot \text{NH}_2 = \text{Cadaverin}$ . Cadaverin wurde von Bocklisch<sup>4)</sup>, Brieger<sup>5)</sup>, Werigo<sup>6)</sup>, Garcia<sup>7)</sup> u. a. zum Teil neben Putrescin in Heringslake, in gefaultem Pferdefleisch, in menschlichen Leichen, in den Kulturen verschiedener Bakterien, in frischen Pankreasauszügen usw. aufgefunden; es bildet sich bei der Fäulnis aus Lysin unter Kohlensäureabgabe [Ellinger<sup>8)</sup>].

Das Schicksal des Cadaverins im Organismus des Hundes ist dasselbe, wie das des Putrescins: kleine Mengen werden zersetzt, von großen wird ein Teil unverändert im Verlauf der folgenden Tage ausgeschieden [v. Udránski und Baumann<sup>2)</sup>].

Nach Versuchen von Grawitz<sup>9)</sup> soll Pentamethyldiamin eine starke bactericide Wirkung haben. Der *Staphylococcus aureus* wird durch 2 $\frac{1}{2}$ - und 5proz. Lösungen schon im Verlauf einer einstündigen Einwirkungszeit abgetötet.

Nach der subcutanen Injektion erzeugt die Base in 1proz. Lösung bei Hunden Ödeme, in 5proz. und stärkeren Lösungen Ätzungen und Verschorfungen, die später zu Nekrosen führen und die einen Locus minoris resistentiae für bakterielle Infektion bilden: häufig treten an den Injektionsstellen nach einigen Tagen Abscesse und Phlegmonen auf. Da diese Absceßbildung bei Injektionen

<sup>1)</sup> Vgl. D. Ackermann, Abderhaldens Handbuch der biochem. Arbeitsmethoden II, 1017 (1910).

<sup>2)</sup> L. v. Udránski u. E. Baumann, Zeitschr. f. physiol. Chemie **15**, 77 (1891).

<sup>3)</sup> L. Dreyfus, Compt. rend. de la Soc. biol. **83**, 481 (1920) nach Berichten über d. ges. Physiol. **2**, 621 (1920).

<sup>4)</sup> O. Bocklisch, Berichte d. deutsch. chem. Gesellsch. **18**, II, 1922 (1885).

<sup>5)</sup> L. Brieger, l. c. II, S. 39ff.; Berliner klin. Wochenschr. **24**, 817 (1887).

<sup>6)</sup> B. Werigo, Archiv f. d. ges. Physiol. **51**, 362 (1892).

<sup>7)</sup> S. A. Garcia, Zeitschr. f. physiol. Chemie **17**, 543 (1893). — Vgl. auch D. Ackermann, Abderhaldens Handbuch der biochem. Arbeitsmethoden **2**, 1023 (1910), G. Barger, The simpler natural bases. London 1914 und M. Guggenheim l. c.

<sup>8)</sup> A. Ellinger, Zeitschr. f. physiol. Chemie **29**, 334 (1900).

<sup>9)</sup> P. Grawitz, Virchows Archiv für patholog. Anatomie **110**, 1 (1887).



des Chlorides [Behring<sup>1)</sup>] fehlt, ist zu vermuten, daß sie nur die Folge der basischen Reaktion der Cadaverinlösungen ist.

Cadaverin wirkt wie Putrescin; der Tod der Warmblüter erfolgt unter Krämpfen und starker Dyspnoë wenige Stunden nach der Injektion [Behring], dazu wird eine sehr starke temperaturerniedrigende Wirkung beobachtet. Nicht tödliche Dosen können z. B. bei Meerschweinchen eine Senkung der Körperwärme um über 5° bewirken [Krehl<sup>2)</sup>], bei letaler Vergiftung wurde vor dem Tode eine Temperatur von nur 28° gemessen [Behring]. Der Blutdruck wird durch Cadaverin gesenkt [Barger und Dale<sup>3)</sup>]. Die Gerinnung des Blutes wird durch Zusatz kleiner Mengen von Cadaverinchloridlösungen verhindert [Scheuren<sup>4)</sup>]. Das isolierte Esculentenherz wird durch starke Cadaverinlösungen (1/2—1%) nach anfänglicher Förderung im Verlauf von etwa 1 Stunde gelähmt. Ebenso wird der überlebende Kaninchendarm erst durch hohe Konzentrationen (1:500) langsam gelähmt [eigene Beobachtung, vgl. auch Guggenheim und Löffler<sup>5)</sup>].

Die Paarung des Chloralhydrats zu Urochloralsäure wird durch Cadaverin noch stärker gehemmt als durch die anderen genannten Diamine. Bei großen Dosen findet sich sogar eine vollständige Unterdrückung dieser Synthese [Pohl<sup>6)</sup>].

Die letalen Dosen sind bei subcutaner Injektion für Mäuse 30—45 mg, für Meerschweinchen etwa das 10fache dieser Dose und für Kaninchen 0,4 bis 0,6 g [Behring]. Eine Ratte starb auf 50 mg nach 5 Stunden [Hess und Müller<sup>7)</sup>]. Hunde vertragen bei Verfütterung große Dosen ohne schwerere Vergiftungssymptome; so beobachteten v. Udránski und Baumann nach ca. 1,7 g des Chlorides pro Kilo nur Erbrechen und Diarrhöen. Nach Dreyfus gleicht die Giftigkeit für Kaninchen der des Tetramethylen-diamins.

V. Diäthylendiamin oder Piperazin,  $\text{NH} \begin{smallmatrix} \text{CH}_2 - \text{CH}_2 \\ \text{CH}_2 - \text{CH}_2 \end{smallmatrix} \text{NH}$ , entsteht aus Äthylendiaminchlorid unter Salmiakabspaltung und bildet farblose, in Wasser sehr leicht lösliche Kristalle. Mit Säuren bildet Piperazin Verbindungen, die sich zum Teil durch besonders gute Wasserlöslichkeit auszeichnen. So ist das Salz des Piperazins mit Harnsäure bei Zimmer- und Körpertemperatur schon in ca. 45 Teilen Wasser löslich (das Äthylendiaminurat dagegen erst in 192 Teilen Wasser bei 18°) [Biesenthal und Schmidt<sup>8)</sup>, Vicario<sup>9)</sup>]. Infolge dieser glatten Verbindung des Piperazins mit Harnsäure zu einem leicht löslichen Salz hat piperazinhaltiges Wasser ein großes Lösungsvermögen für Harnsäure, so daß 100 ccm einer 1/2 proz. Piperazinlösung schon in 5 Stunden vier Fünftel vom Gewicht (1/2 g) zugesetzter Harnsäurekristalle lösen [Orlowski<sup>10)</sup>, siehe auch Mendelssohn<sup>11)</sup>].

<sup>1)</sup> Behring, Deutsche med. Wochenschr. **14**, 477 (1888).

<sup>2)</sup> L. Krehl, Archiv f. experim. Pathol. u. Pharmacol. **35**, 222 (1895).

<sup>3)</sup> G. Barger u. H. H. Dale, Journ. of Physiol. **41**, 19 (1910/11).

<sup>4)</sup> Scheuren, zit. nach L. Brieger, Berliner klin. Wochenschr. **24**, 817 (1887).

<sup>5)</sup> M. Guggenheim u. W. Löffler, Biochem. Zeitschr. **72**, 303 (1915).

<sup>6)</sup> J. Pohl, Archiv f. experim. Pathol. u. Pharmacol. **41**, 97 (1898).

<sup>7)</sup> L. Hess u. H. Müller, Zeitschr. f. experim. Pathol. u. Ther. **17**, 59 (1914).

<sup>8)</sup> Biesenthal u. A. Schmidt, Berl. klin. Wochenschr. **28**, 1214 (1891).

<sup>9)</sup> A. Vicario, Bull. génér. de Thérap. **143**, 416 (1902); zit. nach Malys Jahresber. über 1902; **32**, 664.

<sup>10)</sup> W. Orlowski, Zeitschr. f. klin. Medizin **40**, 331 (1900).

<sup>11)</sup> M. Mendelssohn, Berliner klin. Wochenschr. **29**, 384 (1892).

Die an Lösungen in reinem Wasser gewonnenen Resultate dürfen aber nur mit weitgehender Einschränkung auf die im Organismus herrschenden Verhältnisse übertragen werden. Denn hier wird stets der überwiegende Teil des zugesetzten Piperazins Verbindungen mit anderen Säuren eingehen und nur ein kleiner Teil wird das leicht lösliche Urat bilden können, so daß bei den piperazinhaltigen Körperflüssigkeiten ein viel geringeres Lösungsvermögen für die Harnsäure zu erwarten ist. So wird das Harnsäurelösungsvermögen einer 1proz. Piperazininlösung durch Zusatz von 5% Harn schon stark vermindert, und wenn 1 g Piperazin in einem Gemisch von 60 Harn und 40 Wasser gelöst ist, wird Harnsäure nicht mehr zur Lösung gebracht [Mendelssohn, siehe auch Orlowski und Gordon<sup>1</sup>]. Auch im Blutserum ist nach Zusatz von 1 pro Mille Piperazin das absolute Lösungsvermögen für Natriumbiurat kein sehr erhebliches (Löslichkeit 1 : 31 000), aber immerhin ist eine relative Zunahme der Löslichkeit gegenüber piperazinfreiem Kontrollserum auf das Zweifache festzustellen [Tunncliffe und Rosenheim<sup>2</sup>].

Piperazin wird vom Menschen zum Teil unverändert ausgeschieden [Biesenthal und Schmidt<sup>3</sup>]. Gordon fand nach 2 g Zufuhr 0,3 g im Harn wieder. Die Menge des im Harn ausgeschiedenen Piperazins ist jedoch ziemlich klein, und die im Urin auftretenden Piperazinkonzentrationen sind zu gering, als daß sich in den Harnwegen eine harnsäurelösende Wirkung äußern könnte. Der Harn, der nach Piperazinzufuhr gewonnen wird, löst zugesetzte Harnsäurekristalle nicht [Orlowski, Mendelssohn].

Experimentell fanden die Bestrebungen, dem Organismus des Gichtikers durch Piperazindarreichung Harnsäure zu entziehen, eine Stütze in Versuchen an Vögeln, bei denen durch Erzeugen einer Nephritis mit chromsaurem Kali harnsaure Ablagerungen in den Geweben herbeigeführt wurden [Meisels<sup>4</sup>, Orlowski<sup>5</sup>, Biesenthal<sup>6</sup>]. Während an normalen Tauben und Säunen durch geeignete Dosen von Chromat Harnsäureablagerungen fast ausnahmslos erzielt werden konnten, sank der Prozentsatz der bei der Sektion die typischen Veränderungen aufweisenden Tiere bei gleichzeitiger täglicher Fütterung mit großen Dosen von Piperazin (0,2—0,7 g) auf nur 20% ab. Diese Versuche bedürfen einer Nachprüfung. Denn Waucomont<sup>7</sup>) fand später, daß Piperazin die Harnsäureausscheidung von Hühnern, die ausschließlich mit Pferdefleisch gefüttert wurden, nicht vermehrte und das Auftreten von „Gicht“-symptomen gar nicht beeinflusste. Sharpe<sup>8</sup>) gibt dagegen an, daß Piperazin die Harnsäureausscheidung von Hühnern stark vermehrte.

Beim Menschen bewirkt Piperazin, selbst nach intravenöser Injektion großer Dosen, keine oder eine nur sehr unbedeutende Vermehrung der Harnsäuremengen des Harnes. Die Harnsäurevermehrung läßt sich wohl als unspezifische Nebenwirkung der gleichzeitig auftretenden Diurese erklären [Biesenthal u. Schmidt<sup>3</sup>], Dapper<sup>9</sup>), Subkow<sup>10</sup>), Dohrn<sup>11</sup>), Abl<sup>12</sup>).

<sup>1</sup>) J. Gordon, Brit. med. Journ. 1894, I, 1291.

<sup>2</sup>) F. W. Tunncliffe u. O. Rosenheim, The Lancet **76**, II, 198 (1898).

<sup>3</sup>) Biesenthal u. A. Schmidt, Berl. klin. Wochenschr. **38**, 1231 (1891).

<sup>4</sup>) Meisels, Ungar. Archiv f. Medizin **1** (1893); zit. nach <sup>2</sup>) und <sup>3</sup>).

<sup>5</sup>) W. Orlowski, Zeitschr. f. klin. Medizin **40**, 331 (1900).

<sup>6</sup>) P. Biesenthal, Berliner klin. Wochenschr. **30**, 805 (1893).

<sup>7</sup>) Waucomont, Arch. internat. de Pharmacodyn. et de Thé. **21**, 369 (1911).

<sup>8</sup>) N. C. Sharpe, Americ. Journ. of Physiol. **31**, 75 (1912/13).

<sup>9</sup>) C. Dapper, Berl. klin. Wochenschr. **30**, 619 (1893).

<sup>10</sup>) L. Subkow, Sitzungsber. d. Naturforscher-Gesellsch. zu Rostock **1**, 185 (1909).

<sup>11</sup>) M. Dohrn, Zeitschr. f. klin. Med. **74**, 445 (1912).

<sup>12</sup>) R. Abl, Archiv f. experim. Pathol. u. Pharmakol. **74**, 119 (1913).

Auch beim Hunde sah Ewald<sup>1)</sup> auf 0,75 g intravenös keine wesentliche Zunahme der Harnsäuremengen des Harnes, während die Menge des ausgeschiedenen Gesamtstickstoffs stark in die Höhe ging.

Auf die Blutgerinnung hat Piperazin den gleichen Einfluß wie Äthylendiamin [Nonnenbruch und Szyska].

Die Giftigkeit des Piperazins ist sehr gering. Hühner vertragen täglich  $\frac{1}{2}$  g per os lange Zeit hindurch, ohne Vergiftungserscheinungen zu zeigen [Biesenthal]. Auf den Blutdruck ist Piperazin fast wirkungslos [Sharpe].

VI. Agmatin,  $\text{NH}_2 \cdot \text{C}(\text{NH}) \cdot \text{NH}(\text{CH}_2)_4 \cdot \text{NH}_2 = \text{Guanidinobutylamin}$  (Arginin —  $\text{CO}_2$ ) ist von Kossel<sup>2)</sup> aus Heringslake und von Engeland und Kutscher<sup>3)</sup> aus Mutterkorn gewonnen worden. Die Giftigkeit ist gering: 20 mg des Sulfates sind ohne Wirkung auf den Katzen- und Kaninchenblutdruck [Dale und Laidlaw<sup>4)</sup>]; vgl. dagegen Engeland und Kutscher].

An der Uteruswirkung des Mutterkorns kann das Agmatin nicht in nennenswerter Weise beteiligt sein. Denn die den isolierten Uterus von Katze und Meerschweinchen erregende Wirkung ist schwach [Engeland und Kutscher, Dale und Laidlaw].

### Hexamethylentetramin (Urotropin).

Hexamethylentetramin,  $\text{C}_6\text{H}_{12}\text{N}_4$ , bildet sich als farbloser, kristallinischer Körper beim Eindampfen von Formaldehyd in einem Überschuß von Ammoniak. Mit frisch bereitetem Bromwasser entsteht ein gelber Niederschlag.

Die Verbindung ist wenig fest; bei schwach saurer Reaktion der wässrigen Lösung zerfällt sie langsam in ihre Komponenten Formaldehyd und Ammoniak:  $\text{C}_6\text{H}_{12}\text{N}_4 + 6 \text{H}_2\text{O} = 6 \text{CH}_2\text{O} + 4 \text{NH}_3$ . Die Zersetzung wird durch Wärme sehr beschleunigt. Zusatz von Alkali verhindert dagegen die Abspaltung von Formaldehyd [Nicolai<sup>5)</sup>, Hanzlic und Collins<sup>6)</sup>, Salkowski<sup>7)</sup>, Trendelenburg<sup>8)</sup>, Hölst<sup>9)</sup>]. Die quantitativen Beziehungen zwischen H-Ionenkonzentration und Hexamethylentetraminzerfall ist aus Abb. 5, die der Arbeit Trendelenburgs entnommen ist, zu ersehen.

Unter den Säuren, mit denen Hexamethylentetramin leicht lösliche Additionsverbindungen bildet, ist die Harnsäure von besonderem physiologischen Interesse. Nicolaier fand die Löslichkeit der Harnsäure bei 1 proz. Hexamethylentetraminzusatz und bei Körpertemperatur 7 mal so groß als in reinem Wasser, und Zusatz von 1 pro Mille zu Blutserum, erhöht das Harnsäurelösungsvermögen desselben auf das ca.  $4\frac{1}{2}$ -fache [Tunnicliffe und Rosenheim<sup>10)</sup>]. Diese Angaben besitzen aber nur einen bedingten Wert, denn die Wahrscheinlichkeit liegt vor, daß abgespaltenes Formaldehyd an der Lösung der Harnsäure sehr stark mitbeteiligt ist. Daher ist auch das Lösungsvermögen

<sup>1)</sup> G. Ewald, Zeitschr. f. experim. Pathol. u. Ther. **12**, 348 (1913).

<sup>2)</sup> A. Kossel, Zeitschr. f. physiol. Chemie **66**, 257 (1910).

<sup>3)</sup> R. Engeland u. Fr. Kutscher, Centralbl. f. Physiol. **24**, 479 u. **24**, 589 (1911).

<sup>4)</sup> H. H. Dale u. P. P. Laidlaw, Journ. of Physiol. **43**, 182 (1911/12).

<sup>5)</sup> A. Nicolaier, Centralbl. f. d. mediz. Wissensch. 1894, Nr. 51; Deutsche mediz. Wochenschr. 1895, Nr. 34; Zeitschr. f. klin. Medizin **38**, 350 (1899).

<sup>6)</sup> P. J. Hanzlic u. R. J. Collins, Arch. of internal Med. **12**, 578 (1913). — Annual Report of the therap. Res. Committee of the Counc. on Pharm. and Chem. 1913, II, 111; vgl. auch Fr. Hinman, Archives of internat. Med. **13**, 841 (1914).

<sup>7)</sup> E. Salkowski, Biochem. Zeitschr. **87**, 143 (1918).

<sup>8)</sup> P. Trendelenburg, Biochem. Zeitschr. **95**, 146 (1919); Münch. med. Wochenschr. 1919, 653.

<sup>9)</sup> H. J. Hölst, Zeitschr. f. klin. Mediz. **81**, 266 (1915).

<sup>10)</sup> F. W. Tunnicliffe u. O. Rosenheim, The Lancet **76**, II, 198 (1898).



des Harnes, der nach der Hexamethylentetramindarreichung gelassen wird und formaldehydhaltig ist (s. unten), ein relativ großes, während der Zusatz von  $\frac{1}{2}\%$  zu normalem Harn ohne jeden lösenden Einfluß auf die zugesetzten Harnsäurekristalle ist [Orlowski<sup>1</sup>, Borutteau<sup>2</sup>]. Vor seiner Ausscheidung durch die Nieren dürfte das Hexamethylentetramin kaum zur Lösung von niedergeschlagenen Harnsäureablagerungen beitragen können. Nach experimenteller Erzeugung von Harnsäureablagerungen im Organismus von Vögeln durch Injektion von Chromsalz konnte denn auch Orlowski keine Abnahme der Konkremeute durch Hexamethylentetramindarreichung erzielen.

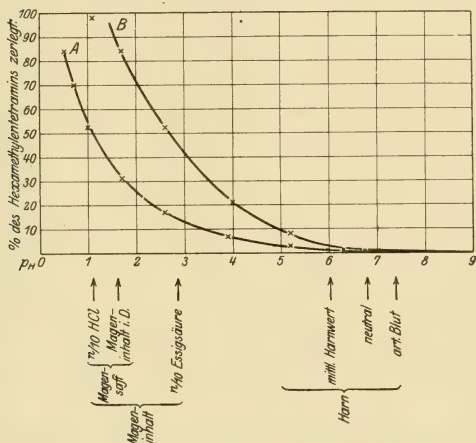


Abb. 5. Abhängigkeit der Hexamethylentetraminzerlegung von der H-Ionenkonzentration. Ordinate: % des zugegebenen Hexamethylentetramins zerlegt

A.: nach 1 Stunde bei 38°.

B.: nach 6 Stunden bei 38°.

Abszisse: Logarithmen der H-Ionenkonzentrationen.

Hexamethylentetramin hat keine antiseptische Wirkung, solange das Auftreten freien Formaldehyds verhindert wird [Hanzlic und Collins, siehe auch Buzello<sup>3</sup>], Shohl und Deming<sup>4</sup>]. Die geringe bactericide Wirkung, die stark konzentrierte Lösungen bei Versuchen im Thermostaten entfalten, beruht auf der Abspaltung kleiner Mengen von Formaldehyd, sie fehlt vollständig, wenn diese Abspaltung durch Zufügen von etwas Alkali unterdrückt wird; dann wachsen die Bakterien sogar in 2proz. Lösung ungehemmt fort [Hanzlic und Collins, Hinman<sup>5</sup>], Nicolaier]. Unter der Einwirkung mancher Bakterien werden in Hexamethylentetraminlösungen unter Säurebildung geringe Formaldehydmengen abgespalten [Hinman].

<sup>1</sup>) W. Orlowski, Zeitschr. f. klin. Medizin **40**, 331 (1900).

<sup>2</sup>) H. Borutteau, Zeitschr. f. experim. Pathol. u. Ther. **16**, 484 (1914); vgl. auch P. J. Hanzlic, Journ. of Labor. and clin. Medic. **1**, Nr. 5.

<sup>3</sup>) A. Buzello, Deutsche Zeitschr. f. Chir. **168**, 61 (1922).

<sup>4</sup>) A. T. Shohl u. C. L. Deming, Journ. of urol. **4**, 419 (1920), nach Ber. über d. ges. Physiol. **6**, 148 (1921).

<sup>5</sup>) Fr. Hinman, Arch. of internal Medicine **13**, 841 (1914).

Die Resorption des Hexamethylentetramins erfolgt sehr rasch. Schon 3—5 Minuten nach der Injektion in eine Dünndarmschlinge tritt beim Hunde die Substanz im Blute auf [Hanzlic und Collins]; bei Kaninchen erhielt Crowe<sup>1)</sup> schon 15 Minuten nach Verfütterung von  $\frac{1}{2}$  g positive Reaktion mit dem Serum des Tieres. Das Maximum der Konzentration im Blute — beim Menschen beträgt dasselbe nach therapeutischen Dosen 1 : 8000 [Hald<sup>2)</sup>] — ist nach ca. 45 Minuten erreicht. Die Ausscheidung beginnt zwar auch schon wenige Minuten, beim Hund z. B. 7 Minuten nach der Einverleibung, doch geht die Entfernung der Substanz beim Hund nur sehr langsam vonstatten: häufig wird nach größeren Dosen die Reaktion im Harn erst nach 24 oder 36 Stunden negativ [Nicolaier, Schmidt<sup>3)</sup>, Hanzlic und Collins]. Beim Menschen ist 12—14 Stunden nach der Einnahme die Ausscheidung im Harn beendet; es werden meist über 50% im Urin wiedergefunden [Falk und Sugiura<sup>4)</sup>, Collins und Hanzlic<sup>5)</sup>]. Wenn durch Bikarbonateinnahme der Mageninhalt neutralisiert wurde, so daß das eingenommene Hexamethylentetramin hier nicht zersetzt werden kann, steigt die im Harn gefundene Menge bis 100% der Zufuhr [Hanzlic und de Eds<sup>6)</sup>].

Hexamethylentetramin tritt nach seiner Resorption in fast alle Körperflüssigkeiten über. Der Speichel von Hunden enthält die Substanz nach intravenöser Injektion, ebenso die Milch, die Galle, in der die Konzentration nach großen Dosen bis auf 1 : 10 000 steigt, und der Pankreassaft [Bucura<sup>7)</sup>, Crowe, Hinman]. Auch in den Liquor cerebrospinalis geht das Hexamethylentetramin über, die Konzentration, deren Maximum bei Hunden nach etwa  $\frac{1}{2}$ —1 Stunde erreicht ist [Crowe], und beim Menschen auf therapeutische Dosen bis zu 1 : 20 000 beträgt, ist etwa nur  $\frac{1}{2}$  so groß wie die des Serums zur gleichen Zeit [Hald]. Schließlich geben auch Kammerwasser und Glaskörper der Versuchstiere positive Reaktionen [Zak<sup>8)</sup>, Hanzlic und Collins].

Neben unverändertem Hexamethylentetramin findet sich im Harn dann, wenn die H-Ionenkonzentration nach der sauren Seite verschoben ist, z. B. nach der Einnahme von Mono-Natriumphosphat, fast ausnahmslos freies Formaldehyd, während alkalische Harn nur in seltensten Ausnahmefällen auf die für den Formaldehydnachweis typischen Reagenzien reagieren. Schon diese Tatsache macht es so gut wie sicher, daß aus dem Hexamethylentetramin während der Zirkulation im Organismus kein Formaldehyd abgespalten wird. Obgleich das letztere mit Phloroglucin-Natronlauge noch in der Verdünnung von 1 : 10 000 000 nachweisbar ist, konnte in den sorgfältigen Versuchen von Hanzlic und Collins sowie in den Experimenten von Vindevogel<sup>9)</sup> und von McGuigan und Hess<sup>10)</sup> niemals, weder im Serum und in dem Dialysat des fließenden Blutes, noch in der Cerebrospinal-, Perikardial- und Synovialflüssigkeit oder in anderen Körperflüssigkeiten, trotz positiver Hexamethylentetraminreaktion Formaldehyd nach-

<sup>1)</sup> S. J. Crowe, John Hopkins Hospital Bulletin **19**, 108 (1908); Arch. internat. de Pharmacodynamie et de Thérapie **18**, 315 (1908).

<sup>2)</sup> P. Tetens Hald, Archiv f. experim. Pathol. u. Pharmacol. **64**, 32 (1911).

<sup>3)</sup> W. Schmidt, Die Cystitis und Nephritis unserer Haustiere und ihre Behandlung mit Urotropin. Diss. Gießen 1909.

<sup>4)</sup> K. G. Falk u. K. Sugiura, Journ. of Pharmacol. and experim. Ther. **8**, 39 (1916).

<sup>5)</sup> R. J. Collins u. P. J. Hanzlic, Journ. of biol. Chem. **25**, 231 (1916).

<sup>6)</sup> P. J. Hanzlic u. Fl. de Eds, Journ. of Pharmac. and exp. Ther. **19**, 247 (1922).

<sup>7)</sup> C. J. Bucura, Zeitschr. f. exp. Pathol. u. Therap. **4**, 398 (1907).

<sup>8)</sup> E. Zak, Wiener klin. Wochenschr. 1912, S. 151.

<sup>9)</sup> H. Vindevogel, Annales de la Soc. Roy. des Sciences méd. et nat. de Bruxelles **11**, 20 (1902); zit. nach Malys Jahresber. **32**, 124 (1902).

<sup>10)</sup> H. McGuigan, u. C. L. v. Hess, Arch. of internal Medicine **13**, 854 (1914).

gewiesen werden. Das aus dem Hexamethylentetramin im sauren Magensaft abgespaltene Formaldehyd — diese Abspaltung wurde von Hanzlic und Collins experimentell sichergestellt — entgeht also entweder der Resorption (vielleicht infolge Bindung durch Aminosäuren) oder seine Mengen sind doch so gering, daß eine Wirkung von ihm nicht erwartet werden kann, da geringe Formaldehydmengen vom Organismus glatt oxydiert werden. Dementsprechend vermißte Loeb<sup>1)</sup> nach wochenlanger Verfütterung der Substanz bei Kaninchen die für chronische Formaldehydvergiftung typischen Aortenveränderungen.

Ältere Untersucher nahmen eine Abspaltung von Formaldehyd aus Hexamethylentetramin innerhalb des Organismus an und auf diesen Vorstellungen fußend, versuchte man eine Abtötung von Bakterien, die in den Körper eingeführt worden waren, zu erzielen. Im Widerspruch mit den Ergebnissen von Hanzlic und Collins sprechen die Versuche zum Teil für eine antiseptische Wirkung durch freigewordenes Formaldehyd.

So beobachtete Crowe<sup>2)</sup>, daß Hunde nach einer subduralen Infektion mit virulenten Streptokokken stets länger leben, wenn sie gleichzeitig mit großen Dosen Hexamethylentetramin behandelt werden; einige Tiere überlebten sogar die Infektion vollkommen. Ebenso soll die Affenpoliomyelitis durch Hexamethylentetramin prophylaktisch und therapeutisch günstig beeinflußt werden [Flexner und Clark<sup>3)</sup>]. Von Canegham<sup>4)</sup> konnte die Mortalität seiner ebenfalls mit Streptokokken subdural geimpften Hunde durch Hexamethylentetraminbehandlung von 60 auf 14% herabsetzen. Diesen Befunden gegenüber ist zu betonen, daß es in den oben erwähnten zahlreichen Bestimmungen von Hanzlic und Collins bei gesunden Tieren niemals gelang, freies Formaldehyd in dem Liquor nachzuweisen. Nach Buzello soll das nach einer intravenösen Urotropineinspritzung aus der Armvene des Menschen entnommene Blut das Bakterienwachstum hemmen bzw. unterdrücken.

Der Organismus der Warmblüter verträgt große Dosen von Hexamethylentetramin. Mäuse überstehen  $\frac{1}{2}$  g pro die per os, Kaninchen reagieren auf 10 g nur mit einer Nephritis, ebenso Hunde auf die in einem Tag verfütterte Menge von 15 g [Nicolai<sup>er</sup>].

Atmung und Blutdruck werden durch intravenöse Injektionen von mehreren Gramm bei Hunden primär nicht gestört [Nicolai<sup>er</sup>, Crowe<sup>5)</sup>], eine geringe, längere Zeit nach der Injektion auftretende Blutdrucksteigerung, die Fleig<sup>6)</sup> bei seinen Versuchshunden beobachtete und mit der eine starke Vasokonstriktion in der Niere parallelgeht, hält dieser Autor für eine sekundäre Wirkung von in der Niere sich abspaltendem Formaldehyd.

Anhydromethylenzitronensäure spaltet bei alkalischer Reaktion Formaldehyd ab. Ihr Natriumsalz(-Citarin) und ihre Verbindung mit Hexamethylentetramin (= Helmitol) wurden in die Therapie eingeführt, in der Erwartung, daß in alkalischen Harnen Formaldehyd frei werde und desinfizierend wirksam sein könne. Aber nach Tiessen<sup>7)</sup> und Hanzlic<sup>8)</sup> erfolgt die Formaldehydabspaltung erst bei einer sehr hohen Alkaleszenz (von pH 11—13 ab). Da im Urin niemals derart hohe Alkaleszenzen vorkommen, ist nach der Einnahme von Citarin nie freies Formaldehyd nachzuweisen.

<sup>1)</sup> O. Loeb, *Archiv f. experim. Pathol. u. Pharmakol.* **69**, 114 (1912).

<sup>2)</sup> S. J. Crowe, *John Hopkins Hospital Bull.* **20**, N. 217 (1909).

<sup>3)</sup> S. Flexner u. P. F. Clark, *Journ. of the Amer. med. Assoc.* **56**, 585 (1911).

<sup>4)</sup> v. Canegham, *Münch. med. Wochenschr.* **59**, 1574 (1912).

<sup>5)</sup> S. J. Crowe, *Arch. internat. de Pharmacodynamie et de Thé.* **18**, 315 (1908).

<sup>6)</sup> C. Fleig, *Compt. rend. de la Soc. de Biol.* **63**, 401 (1907).

<sup>7)</sup> E. Tiessen, Über den Einfluß der Azidität und Alkaleszenz auf die Formaldehydabspaltung aus Neu-Urotropin und Rhodaform. Dissert. Rostock 1919 (nicht gedruckt).

<sup>8)</sup> P. J. Hanzlic, *Journ. of urol.* **4**, 145 (1920).



## C. Aliphatische Amide, einschließlich Harnstoff und Harnstoff-derivate (Thioharnstoff, Thiosinamin, Kreatin).

Die Säureamide entstehen bei der Substitution der Hydroxylgruppe der Fettsäuren durch die  $\text{NH}_2$ -Gruppe. Bei dem Ersatz eines Wasserstoffatoms des Ammoniaks durch den Säurerest werden die basischen Eigenschaften des Ammoniaks sehr abgeschwächt. Zwar bilden die Amide noch Salze, doch sind diese unbeständig. Von den Aminen unterscheiden sich die Amide wesentlich durch die leichte Abspaltbarkeit des Ammoniakrestes, die Bindung zwischen dem C- und N-Atom wird schon durch Kochen mit Alkali und Säure gelöst.

Auch eine ganze Reihe pflanzlicher und tierischer Fermente hat die Fähigkeit, verschiedene Säureamide unter Freiwerden von Ammoniak zu verseifen. Trypsin verseift z. B. Acetamid und Succinimid [Gonnermann<sup>1</sup>]; Schwarzschild<sup>2</sup>) konnte diese Angaben nicht bestätigen], Emulsin verseift Acetamid, und Leber- und Nierengewebe zersetzen Formamid, Acetamid, Succinamid, Asparagin, Glutamin usw. [Gonnermann, Lang<sup>3</sup>]).

Pharmakologisch reihen sich die Amide den Aminen an. Wie diese sind sie im allgemeinen von relativ geringer Giftigkeit, und die durch die Amide bewirkten Symptome unterscheiden sich nicht wesentlich von denen der Amin-verseifung: neben zentral ausgelösten Erregungserscheinungen gehen Lähmungssymptome einher. Die letzteren zeigen zum Teil die Eigenschaften einer echten Narkose, d. h. ihre Stärke ist vor allem von dem Koeffizient der Löslichkeit in Wasser resp. Fetten abhängig. (Betreffs der Untersuchungen, die sich mit den Beziehungen zwischen Teilungskoeffizient und narkotischer Kraft der Amide beschäftigen, sei auf das Kapitel Narkose verwiesen.)

Die Geschwindigkeit, mit der die Amide in die verschiedenen tierischen Zellen eindringen, steigt mit der Größe des Moleküls; Valeramid dringt z. B. schneller ein als Acetamid. Dasselbe Verhalten findet sich bei den Imiden der zweiwertigen Säuren, während die Amide der zweiwertigen, aber einbasischen Säuren (Lactamid) nicht unbeträchtlich langsamer wie Acetamid eindringen [Overton<sup>4</sup>]). Die roten Blutkörperchen sind für Acetamid [Hedin<sup>5</sup>]) nicht so leicht permeabel wie für Harnstoff (siehe unten).

### 1. Amide der Fettsäuren.

**I. Formamid,  $\text{H} \cdot \text{CONH}_2$ ,** ist eine in Wasser leicht lösliche, in Äther unlösliche Flüssigkeit. Nach der Verfütterung von Formamid erscheint im Harne der Versuchshunde Ameisensäure, und zwar in demselben Prozentsatz wie nach der Zugabe der gleichen Menge von Natriumformiat. Die Tatsache, daß Äthylformamid nicht in Äthylharnstoff übergeht, spricht ebenfalls gegen die Möglichkeit einer Harnstoffbildung aus Formamid durch Anlagerung einer 2.  $\text{NH}_2$ -Gruppe [Halsey<sup>6</sup>]). Nach Nebelthau<sup>7</sup>) bewirken subcutane Formamidinjektionen bei Hühnern eine Anreicherung von Glykogen in der Leber.

Bei Fröschen, Hunden und Tauben fehlen narkotische Erscheinungen

<sup>1</sup>) M. Gonnermann, Archiv f. d. ges. Physiol. **89**, 493 (1902); **95**, 278 (1903).

<sup>2</sup>) M. Schwarzschild, Beiträge z. chem. Physiol. u. Pathol. **4**, 155 (1904).

<sup>3</sup>) S. Lang, Beiträge z. chem. Physiol. u. Pathol. **5**, 321 (1904).

<sup>4</sup>) E. Overton, Archiv f. d. ges. Physiol. **92**, 115 (1902).

<sup>5</sup>) S. G. Hedin, Archiv f. d. ges. Physiol. **68**, 229 (1897).

<sup>6</sup>) F. T. Halsey, Zeitschr. f. physiol. Chemie **25**, 325 (1898).

<sup>7</sup>) E. Nebelthau, Zeitschr. f. Biol. **28**, 138 (1891).

[Gibbs und Reichert<sup>1)</sup>, Bucholz<sup>2)</sup>, Nebelthau<sup>3)</sup>], Frösche zeigen auf 50—100 mg tonisch-klonische, pikrotoxinartige Krämpfe, die tagelang anhalten, bei Hunden treten neben Unruhe peripher bedingte Blutdrucksenkung und zentral ausgelöste Vaguspulse sowie Lähmung des Atemzentrums auf. Der Blutdruck von Kaninchen wird selbst nach 2 g intravenös nicht gestört und ebenso wenig wird bei dieser Dose die Atmung verändert [Wittkowski<sup>4)</sup>]. Die tödlichen Dosen liegen für den Hund bei 1,5—2 g nach intravenöser Injektion, für Frösche bei etwa 30 mg pro 100 g [Gibbs und Reichert, nach Bucholz bei 0,1 g pro Frosch].

II. Acetamid,  $\text{CH}_3 \cdot \text{CONH}_2$ , ist in Wasser sehr leicht, in Äther wenig löslich. Trotz der Leichtigkeit, mit der verschiedene Fermente des tierischen Körpers das Acetamid verseifen können (siehe oben), wird die Amidogruppe im Organismus des Hundes gar nicht oder nur in sehr geringem Maße abgespalten, denn eine Harnstoffvermehrung findet sich nach Acetamidverfütterung nicht, sondern die Substanz geht unverändert in den Harn über [Schultzen und Nencki<sup>5)</sup>]. Das Kaninchen scheint dagegen Acetamid völlig verbrennen zu können [Pommerrennig<sup>6)</sup>].

Acetamid, dessen Resorption im Dünndarm des Hundes etwa ebenso rasch wie die des Harnstoffes erfolgt [Katzenellenbogen<sup>7)</sup>], verursacht beim Frosch in der Menge von 50 bis 100 mg neben tagelang anhaltenden Krämpfen spinalen Ursprungs motorische Schwäche, bei Hunden und Tauben wirkt Acetamid leicht narkotisch. Der Blutdruck von Kaninchen wird durch 1 g subcutan und 0,4 g intravenös um wenige Millimeter Quecksilber gesteigert [Wittkowski]. Letal sind 0,1—0,2 g pro 100 g Frosch und über 5 g pro Kilo Hund [Gibbs und Reichert, Bucholz]. Nach Herlitzka<sup>8)</sup> wird die Lebensdauer des mit Ringerlösung durchspülten Froschzentralnervensystems durch Zusatz von 0,05—0,1% Acetamid sehr verlängert, das durch fort-dauernde Durchspülung mit Ringerlösung erschöpfte Zentralnervensystem wird durch 0,05% Acetamidzugabe wiederbelebt. Bei Hunden wirkt Acetamid ausgesprochen diuretisch [Schulzen und Nencki]; Kaninchen und Meerschweinchen zeigen auf Acetamidinjektionen Temperatursteigerung [Krehl<sup>9)</sup>]. Nach Grafe<sup>10)</sup> wird der Gesamtstoffwechsel des Menschen durch Acetamideinnahme stark gesteigert. Da, wie oben erwähnt, Acetamid den Organismus des Hundes unverändert passiert, kann aus der Tatsache, daß die Verfütterung von Acetamid-beim Hund einen erheblichen Stickstoffansatz herbeiführt [Völtz<sup>11)</sup>], kaum geschlossen werden, daß der Acetamidstickstoff vom Organismus direkt zu synthetischen Prozessen verwertet werde.

III. Propionamid,  $\text{C}_2\text{H}_5 \cdot \text{CONH}_2$ , führt bei Fröschen (50—100 mg) wieder zu spinalen Krämpfen, die aber weiter gegen die Narkose zurücktreten; bei Hunden wird nach intravenöser Injektion von 0,25 g pro Kilo unter Vagus-

<sup>1)</sup> W. Gibbs u. E. T. Reichert, Archiv f. (Anat. u.) Physiol. 1892, Suppl. 259.

<sup>2)</sup> F. A. Bucholz, Beiträge zur Theorie der Alkoholwirkung. Diss. Marburg 1895.

<sup>3)</sup> E. Nebelthau, Archiv f. experim. Pathol. u. Pharmakol. **36**, 451 (1895).

<sup>4)</sup> D. Wittkowski, Über die Wirkung der Amide auf den Blutdruck. Diss. Berlin 1890.

<sup>5)</sup> O. Schultzen u. M. Nencki, Zeitschr. f. Biol. **8**, 124 (1872).

<sup>6)</sup> E. Pommerrennig, Beitr. z. chem. Physiol. u. Pathol. **1**, 561 (1902).

<sup>7)</sup> M. Katzenellenbogen, Archiv f. d. ges. Physiol. **114**, 522 (1906).

<sup>8)</sup> A. Herlitzka, Archivio di fisiol. **8**, 537 (1910).

<sup>9)</sup> L. Krehl, Archiv f. experim. Pathol. u. Pharmakol. **35**, 222 (1895).

<sup>10)</sup> E. Grafe, Deutsches Archiv f. klin. Med. **118**, 1 (1916).

<sup>11)</sup> W. Völtz u. G. Yakuwa, Archiv f. d. ges. Physiol. **121**, 117 (1908); W. Völtz, Zeitschr. f. physiol. Chemie **79**, 415 (1912).

pulsen der Blutdruck gesteigert, bei Kaninchen [Wittkowski] sind über 2 g pro Kilo subcutan injiziert nahezu wirkungslos. Dosis letalis für Frösche = 50 mg pro 100 g [Gibbs und Reichert, Bucholz, Meyer<sup>1)</sup>].

IV. Valeramid,  $\text{CH}_3(\text{CH}_2)_3 \cdot \text{CONH}_2$ . 0,15 g Valeramid verursacht bei Fröschen nach tiefer Lähmung Muskelflimmern und klonische Krämpfe. Kaninchen zeigen auf  $\frac{1}{4}$ —1 g subcutan nur Aufregung, 3 g wirken narkotisch [Harras<sup>2)</sup>, Kionka<sup>3)</sup>].

Die Substitution eines H-Atomes der Amidgruppe durch eine Äthylgruppe verstärkt die narkotische Wirkung: schon 0,025—0,05 ccm bewirken beim Frosch totale Lähmung.

Valerdimethylamid: für den Frosch sind 0,1 ccm tödlich, Kaninchen vertragen über 0,75 ccm pro Kilo subcutan, und 3 ccm per os bewirkt neben tiefer Narkose keine Krämpfe.

Vom Valerdiäthylamid sind schon 0,02 ccm unter den Erscheinungen zunehmender Lähmung beim Frosch tödlich, Kaninchen zeigen auf etwa 0,25 ccm pro Kilo schwere klonisch-tonische Krämpfe mit tödlicher Respirationslähmung. Der Blutdruck des Kaninchens wird durch nicht krampferregende Dosen stark gesteigert, große Mengen des Diäthylderivates senken ihn.

Valerdipropylamid: 10 mg töten den Frosch in tiefster Lähmung, für Kaninchen ist ca. 1 g pro Kilo unter Krämpfen tödlich.

Valerdiamylamid ist schwächer wirksam, Frösche erliegen etwa 20 mg, Kaninchen werden durch 1,5 g pro Kilo nicht vergiftet [Harras, Kionka].

V. Butyramid,  $\text{C}_3\text{H}_7 \cdot \text{CONH}_2$ , hat bei Fröschen (30—50 mg) keine Krampfwirkung mehr, sondern führt zu reiner Lähmung [Bucholz]. Der Blutdruck von Kaninchen hat nach subcutaner Injektion von ca. 1 g pro Kilo die Neigung, zu sinken, durch die gleichen Dosen wird das Respirationszentrum erregt [Wittkowski].

## 2. Amide der mehrbasischen Säuren.

Aus dieser Gruppe sind nur das Mono- und Diamid der Oxalsäure untersucht.

I. Oxaminsäure,  $\text{CONH}_2 \cdot \text{COOH}$ , das Monamid der Oxalsäure, ist in Wasser schwer löslich. Hunde scheiden verfütterte Oxaminsäure zum größten Teil (65%) unverändert im Harn aus, nach subcutaner Injektion wird über die Hälfte der injizierten Menge als Harnstoff wiedergefunden, ein Übergang in Oxalsäure findet nicht statt [Schwarz<sup>4)</sup>]. Äthyl oxaminsäure wird leichter zersetzt, es gehen nur ganz geringe Mengen in den Harn über, eine Äthylharnstoffbildung konnte nicht nachgewiesen werden [Oelkers<sup>5)</sup>, Ebstein und Nicolaier<sup>6)</sup>, Halsey<sup>7)</sup>].

Oxaminsäure ist ungiftig: Kaninchen bleiben nach intravenöser Injektion von 0,6 g pro Kilo [Schwarz], Hunde nach tagelanger Verfütterung von 3,5—7 g ohne Erscheinungen. Vom Äthylester vertragen Hunde bis zu 15 g pro Tag, während Kaninchen nach längerer Verfütterung von täglich 1—2 $\frac{1}{2}$  g an Nephritis zugrunde gehen [Ebstein und Nicolaier, Gibbs und Reichert<sup>8)</sup>].

II. Oxamid,  $\text{CONH}_2 \cdot \text{CONH}_2$ , das Diamid der Oxalsäure, in Wasser fast unlöslich, wird im Verlauf mehrerer Tage ganz oder teilweise unverändert

<sup>1)</sup> H. Meyer, Archiv f. experim. Pathol. u. Pharmakol. **42**, 109 (1899).

<sup>2)</sup> P. Harras, Arch. intern. de Pharmacodyn. et de Thér. **11**, 431 (1903).

<sup>3)</sup> H. Kionka, Arch. intern. de Pharmacodyn. et de Thér. **13**, 215 (1904).

<sup>4)</sup> L. Schwarz, Archiv f. experim. Pathol. u. Pharmakol. **41**, 60 (1898).

<sup>5)</sup> L. Oelkers, Berichte d. Deutsch. chem. Gesellschaft **22**, II, 1566 (1889).

<sup>6)</sup> W. Ebstein u. A. Nicolaier, Virchows Archiv für patholog. Anatomie **148**, 366 (1897).

<sup>7)</sup> F. T. Halsey, Zeitschr. f. physiol. Chemie **25**, 325 (1898).

<sup>8)</sup> W. Gibbs u. E. T. Reichert, Archiv f. (Anat. u.) Physiol. 1893, Suppl. 201.



ausgeschieden [Ebstein und Nicolaier]. Kleine Dosen des Oxamids sind un- giftig, größere Dosen führen nach einigen Tagen zu Oxamidablagerungen in der Niere, die Glykosurie und Anurie bewirken und den Tod der Tiere ver- ursachen können [Ebstein und Nicolaier, Krohl<sup>1)</sup>].

### 3. Amide der Oxy Säuren.

Nur das Milchsäureamid,  $\text{CH}_3 \cdot \text{CHOH} \cdot \text{CONH}_2$ , wurde untersucht. Es schließt sich in seiner Wirkung etwa dem Propionamid an: Frösche zeigen auf 0,15 g heftige klonische und tetanische Krämpfe und geringe Lähmung, bei Kaninchen bewirken selbst 2 g intravenös nur Puls- und Atembeschleunigung ohne Narkose [Harras<sup>2)</sup>, Nebelthau<sup>3)</sup>, Meyer<sup>4)</sup>].

Bei der Substitution von 2 Amidwasserstoffatomen durch Methyl-, Äthyl- oder Amyl- steigt die narkotische Wirkung für den Frosch, die Milchsäurediäthyl- und -diamyl- verbindungen haben bei Kaninchen nach der Injektion von 2 g intravenös resp. 5 g sub- cutan heftige tonisch-klonische Krämpfe zur Folge [Harras].

### 4. Amide der Kohlensäure.

I. Harnstoff,  $\text{CO} \begin{smallmatrix} \text{NH}_2 \\ \text{NH}_2 \end{smallmatrix}$ , das Amid der Kohlensäure, addiert wie die Amine Säuren zu Salzen, jedoch jeweils nur 1 Äquivalent:  $\text{CO} \cdot \text{N}_2\text{H}_4 \cdot \text{HNO}_3 = \text{Harnstoff- nitrat}$  usw. Er ist in Wasser sehr leicht löslich (bei 17° löst 1 g Wasser 1 g Harnstoff); die wässrige Lösung ist nicht vollkommen beständig, da sich schon bei Zimmertemperatur eine Reaktion vollzieht, bei der ein kleiner Teil des Harnstoffes in das isomere Ammoniumcyanat und in Ammonium- carbonat übergeht. Doch sind bei Körpertemperatur nach Eintritt des Gleich- gewichtes dieser Reaktion nur wenige Prozent des Harnstoffs zersetzt<sup>5)</sup>. In Harnstofflösungen findet eine schwache Abdissoziation von  $\text{OH}^-$ -Ionen statt, sie enthalten also die Moleküle  $\text{CO} \begin{smallmatrix} \text{NH}_3\text{OH} \\ \text{NH}_2 \end{smallmatrix}$ . Die Dissoziationskonstante ist  $1,5 \cdot 10^{-14}$ .

Bei der pharmakologischen Untersuchung des Harnstoffes, die eine nur ge- ringe Wirksamkeit auf niedrigere und höhere tierische Organismen ergab, wurde bisher nur recht selten die Frage beachtet, ob die beobachteten Wirkungen allein durch die osmotischen Eigenschaften des Harnstoffes erklärbar sind, oder ob sie spezifischer Natur sind. Aus den neueren Arbeiten über die Wir- kungen des Harnstoffes auf das Herz ergibt sich jedoch mit Sicherheit, daß dem Harnstoff neben seinen auf Störungen des osmotischen Gleichgewichtes be- ruhenden Wirkungen, die z. B. für die hämolytischen Eigenschaften verantwort- lich zu machen sind, auch spezifische Wirkungen zukommen.

Für die Abschätzung der Bedeutung osmotischer Vorgänge bei der Harn- stoffwirkung ist das Maß der Permeabilität der Zellen für das Harnstoffmolekül von Bedeutung. Im allgemeinen durchdringt der Harnstoff die Zellmembranen mit großer Leichtigkeit. Es setzen die Membranen der roten Blutkörperchen seinem Eindringen so geringen Widerstand entgegen, daß wässrige Harnstoff- lösungen in keiner Konzentration dem osmotischen Innendruck der Blutkörper-

<sup>1)</sup> P. Krohl, Arbeiten a. d. pharmakol. Inst. zu Dorpat **7**, 130 (1891).

<sup>2)</sup> P. Harras, Arch. intern. de Pharmacodyn. et de Théor. **11**, 431 (1903).

<sup>3)</sup> E. Nebelthau, Archiv f. experim. Pathol. u. Pharmacol. **36**, 451 (1895).

<sup>4)</sup> H. Meyer, Archiv f. experim. Pathol. u. Pharmacol. **42**, 109 (1899).

<sup>5)</sup> Walker u. Hambley, Journ. of the chem. Soc. **67**, 746 (1895). Zitiert nach N. Janney. Zeitschr. f. physiol. Chemie **76**, 99 (1911/12).

chen einen zur Erhaltung der Zellstruktur notwendigen Gegendruck liefern können: sie wirken wie der Zusatz der entsprechenden Menge harnstofffreien Wassers, die Zellen quellen und platzen [Hamburger<sup>1)</sup>, Gryns<sup>2)</sup>, Hedin<sup>3)</sup>, Koeppe<sup>4)</sup>, Schöndorff<sup>5)</sup>]. Das gleiche Verhalten fand Dale<sup>6)</sup> an der Uterusmuskulatur, Fruböse<sup>7)</sup> an der Froschmagenmuskulatur, Endler<sup>8)</sup> beobachtete eine gute Permeabilität der Elodeazellen, Loeb<sup>9)</sup> der Seeigeleier, Hedin<sup>10)</sup> gibt an, daß Harnstoff durch die abgestorbene Darmmembran rasch diffundiert, und die Nierenzellen des Frosches zeigten in eigenen Versuchen, die in Anlehnung an die Siebeckschen Experimente<sup>11)</sup> vorgenommen wurden, eine sehr starke Quellung in isotonischen Harnstofflösungen. Eine geringere Permeabilität besitzen nach den Angaben Overtons<sup>12)</sup> die quergestreiften Muskeln und Hautepithelien des Frosches, doch steht auch bei diesen die Leichtigkeit des Eindringens über der für Kochsalz festgestellten [Buchner<sup>13)</sup>, vgl. auch Meigs<sup>14)</sup>]. Relativ undurchlässig sind die Kiemenepithelien der Kaulquappen, so daß die Kaulquappen in Harnstofflösungen schrumpfen [Overton<sup>15)</sup>]. Nach Clark<sup>16)</sup> dringt Harnstoff schlecht in die Muskulatur des Froschherzens ein.

Auf spezifische Zellmembranwirkungen nicht näher bekannter Art deuten die Versuche Tsurusakis<sup>17)</sup>, der eine Förderung der Saponinhämolyse und Hemmung der Hämolyse durch Hämolysine bei Harnstoffzusatz erzielte und die Ergebnisse Loeb's<sup>18)</sup>, der durch Harnstoff die Seeigeleier permeabler machen konnte..

**Eiweißkörper, Fermente, niedere Organismen.** Durch die Behandlung mit konzentrierten Harnstofflösungen verlieren die Proteine ihr Gerinnungsvermögen, das Protoplasma der Gewebszellen wird durchscheinend und die Struktur der Zellen wird gelockert; ein in konzentrierte Harnstofflösung gelegter Frosch wird durchscheinend und sein Gewebe wird maceriert [Ramsden<sup>19)</sup>].

Fermentwirkungen erfahren durch Zugabe von Harnstoff meist eine Hemmung. Die Abspaltung von Sauerstoff aus Wasserstoffsuperoxyd durch Nierengewebsbrei [Neilson und Brown<sup>20)</sup>], die Invertinwirkung und die Hefegärung [Braeuning<sup>21)</sup>, Jodlbauer<sup>22)</sup>] werden stark gehemmt, ebenso wird durch

<sup>1)</sup> H. J. Hamburger, Archiv f. (Anat. u.) Physiol. 1886, S. 476.

<sup>2)</sup> G. Gryns, Archiv f. d. ges. Physiol. **63**, 86 (1896).

<sup>3)</sup> S. G. Hedin, Archiv f. d. ges. Physiol. **68**, 229 (1897).

<sup>4)</sup> H. Koeppe, Archiv f. d. ges. Physiol. **67**, 189 (1897).

<sup>5)</sup> B. Schöndorff, Archiv f. d. ges. Physiol. **63**, 192 (1896).

<sup>6)</sup> H. H. Dale, Journ. of Pharmacol. and experim. Ther. **4**, 517 (1913).

<sup>7)</sup> A. Fruböse, Zeitschr. f. Biol. **70**, 432 (1920).

<sup>8)</sup> J. Endler, Biochem. Zeitschr. **45**, 359 (1912).

<sup>9)</sup> J. Loeb, Biochem. Zeitschr. **11**, 144 (1908).

<sup>10)</sup> S. G. Hedin, Archiv f. d. ges. Physiol. **78**, 205 (1899).

<sup>11)</sup> R. Siebeck, Archiv f. d. ges. Physiol. **148**, 443 (1912). — Siehe auch: R. Ehrenberg, Archiv f. d. ges. Physiol. **153**, 1 (1913).

<sup>12)</sup> E. Overton, Archiv f. d. ges. Physiol. **92**, 115 (1902). — Verhandl. d. physik.-mediz. Gesellsch. zu Würzburg. Neue Folge. **36**, 277 (1904).

<sup>13)</sup> H. Buchner, Zeitschr. f. Biol. **10**, 373 (1874).

<sup>14)</sup> E. B. Meigs, Journ. of experim. Zool. **13**, 497 (1912).

<sup>15)</sup> E. Overton, Studien über die Narkose. Jena 1901.

<sup>16)</sup> A. J. Clark, Journ. of Physiol. **47**, 66 (1913/14). — Vgl. auch R. Mines, Journ. of Physiol. **43**, 467 (1911/12).

<sup>17)</sup> H. Tsurusaki, Biochem. Zeitschr. **10**, 345 (1908).

<sup>18)</sup> J. Loeb, Biochem. Zeitschr. **47**, 127 (1912).

<sup>19)</sup> W. Ramsden, Journ. of Physiol. **23**, 28 (1902).

<sup>20)</sup> H. Neilson u. O. H. Brown, Amer. Journ. of Physiol. **12**, 374 (1904).

<sup>21)</sup> H. Braeuning, Zeitschr. f. physiol. Chemie **42**, 70 (1904).

<sup>22)</sup> A. Jodlbauer, Biochem. Zeitschr. **3**, 488 (1907).

stärkere Konzentrationen die Fibrinverdauung durch Pepsin und Trypsin verzögert, während schwache Konzentrationen auf die Verdauung des Fibrins fördernd wirken [Ramsden]. Auf die Atmung von Gewebeprei oder von ausgeschnittenen Organen scheint Harnstoff keine spezifischen Wirkungen zu äußern [Lussana<sup>1)</sup>, Vernon<sup>2)</sup>]; an Vogelblutkörperchen beobachtete Ellinger<sup>3)</sup> gelegentlich eine Förderung des Sauerstoffverbrauchs durch die Einwirkung schwacher Harnstofflösungen, während starke Lösungen (über 0,9%) hemmend wirken.

Algen (Spirogyren) werden nach Bokorny<sup>4)</sup> durch 0,2proz. Harnstofflösungen innerhalb weniger Tage getötet, während die Giftigkeit für tierische Einzelzellen [Seeigeleier, Fühner<sup>5)</sup>; Spermatozoen, Günther<sup>6)</sup>, Hirokawa<sup>7)</sup>; Paramaecien, Robertson<sup>8)</sup>; Leukocyten, Hamburger und Hekma<sup>9)</sup>] sehr gering ist oder ganz vermißt wird.

**Lokale Wirkung.** Auf der durch Stiche verletzten menschlichen Haut rufen Harnstofflösungen eine Urtikaria hervor [Sollmann und Pilcher<sup>10)</sup>].

**Resorption.** Die Resorption des Harnstoffes aus dem Darm der Hunde erfolgt nach Höbers<sup>11)</sup> Versuchen sehr glatt und rascher als die Resorption isosmotischer NaCl-Lösungen. Auch aus der Peritonealhöhle diffundiert der Harnstoff schneller als Kochsalz in das Blut [Roth<sup>12)</sup>], und nach subconjunctivaler Einspritzung beim Kaninchen beträgt die Resorptionszeit für Harnstofflösungen nur etwa ein Drittel der bei Kochsalzlösungen gemessenen Zeit [Wessely<sup>13)</sup>].

Eine Rückresorption des in den Urin ausgeschiedenen Harnstoffs durch die Blasenepithelien findet, obgleich die abgeschabten Epithelzellen der Blasen-schleimhaut für Harnstoff sehr leicht permeabel sind [Hamburger<sup>14)</sup>], nur in geringem Maße statt [Gerota<sup>15)</sup>], vermutlich weil die Intercellularsubstanz der Blaseschleimhaut das Eindringen des Harnstoffes in tiefere Schleimhautschichten verhindert.

Nach der Injektion in das Blut von Hunden verschwindet der Harnstoff sehr rasch aus dem Blute; Freund und Popper<sup>16)</sup> fanden bei einem Tier, dessen Nierentätigkeit ausgeschaltet worden war, 20 Minuten nach der intravenösen Injektion nur noch  $\frac{1}{10}$  der Harnstoffmenge im Blute [vgl. auch Bang<sup>17)</sup>, Richet und Moutard-Martin<sup>18)</sup>]. Auch nach Marshall und

<sup>1)</sup> F. Lussana, Archives ital. de Biol. **52**, 465 (1909).

<sup>2)</sup> H. M. Vernon, Journ. of Physiol. **39**, 149 (1909—10).

<sup>3)</sup> Ph. Ellinger, Zeitschr. f. physiol. Chem. **119**, 11 (1922).

<sup>4)</sup> Th. Bokorny, Archiv f. d. ges. Physiol. **64**, 262 (1896) vgl. auch Arch. f. d. ges. Physiol. **172**, 466 (1918).

<sup>5)</sup> H. Fühner, Zeitschr. f. allg. Physiol. **8**, 485 (1908).

<sup>6)</sup> G. Günther, Archiv f. d. ges. Physiol. **118**, 551 (1907).

<sup>7)</sup> W. Hirokawa, Biochem. Zeitschr. **19**, 292 (1909).

<sup>8)</sup> T. Brailsford Robertson, Journ. of biol. Chem. **1**, 185 (1905/06).

<sup>9)</sup> H. J. Hamburger u. E. Hekma, Biochem. Zeitschr. **9**, 512 (1908).

<sup>10)</sup> Th. Sollmann u. J. D. Pilcher, Journ. of Pharm. and exp. Therap. **9**, 309 (1917).

<sup>11)</sup> R. Höber, Archiv f. d. ges. Physiol. **70**, 624 (1898) u. **74**, 246 (1899). — M. Katzenellenbogen, Archiv f. d. ges. Physiol. **114**, 522 (1906).

<sup>12)</sup> W. Roth, Archiv f. (Anat. u.) Physiol. **1899**, 416.

<sup>13)</sup> K. Wessely, Archiv f. experim. Pathol. u. Pharmakol. **49**, 417 (1903).

<sup>14)</sup> H. J. Hamburger, Osmotischer Druck und Ionenlehre. Wiesbaden 1904, **2**, 238ff.

<sup>15)</sup> D. Gerota, Archiv f. Physiol. 1897, S. 428.

<sup>16)</sup> E. Freund u. H. Popper, Biochem. Zeitschr. **15**, 272 (1909).

<sup>17)</sup> J. Bang, Biochem. Zeitschr. **72**, 104, 119, 136 (1916).

<sup>18)</sup> Ch. Richet u. R. Moutard-Martin, Compt. rend. de l'Acad. des Sc. **92**, 465 (1881).



Davis<sup>1)</sup> gehen schon innerhalb weniger Minuten nach intravenöser Injektion 90% des eingespritzten Harnstoffs aus dem Gefäßsystem in die Gewebsflüssigkeit über. Da  $\frac{1}{10}$  der Gesamtflüssigkeit des Körpers auf das Blutplasma,  $\frac{9}{10}$  auf die Gewebe entfällt [Frey<sup>2)</sup>], weist dieser Befund darauf hin, daß der Harnstoff sich sehr rasch gleichmäßig auf die gesamte Flüssigkeit des Körpers verteilt, wie es denn auch von Marshall und Davis analytisch festgestellt wurde [siehe dagegen auch Nonnenbruch<sup>3)</sup>]. Es wurden z. B. bei einem Hunde, der in langsamer Infusion über 10 g Harnstoff pro Kilo erhalten hatte, aufgefunden:

in 100 ccm Blut	1,69 g Harnstoff
in 100 g Gehirn	1,18 g Harnstoff
in 100 g Leber	1,22 g Harnstoff
in 100 g Muskel	1,25 g Harnstoff
in 100 g Lunge	1,34 g Harnstoff.

Auch der normale Harnstoffgehalt des Körpers ist, nach Andresen<sup>4)</sup> auf die gesamte Körperflüssigkeit annähernd gleichmäßig verteilt.

Da der Harnstoff so rasch aus dem Blutgefäßsystem in die Gewebsflüssigkeit und in die Gewebe übertritt, führen Harnstoffinjektionen in die Blutbahn zu viel geringerer Blutverwässerung als Kochsalz- oder Traubenzuckerinjektionen und die aus dem Ductus thoracicus ausfließende Lymphmenge sinkt infolgedessen nur wenig ab [Lazarus-Barlow<sup>5)</sup>, Nonnenbruch].

**Ausscheidung.** Die Säugetiere und der Mensch scheiden den verfütterten oder injizierten Harnstoff unverändert und fast quantitativ durch die Nieren aus [Voit<sup>6)</sup>, Oertel<sup>7)</sup>, Falck<sup>8)</sup>, Taylor und Ringer<sup>9)</sup>, Janney<sup>10)</sup>, Lichtwitz<sup>11)</sup>, v. Monakow<sup>12)</sup>, Wolff<sup>13)</sup>, Addis und Watanabe<sup>14)</sup>]. Auch große Mengen verlassen den Organismus innerhalb kurzer Zeit; Falck fand die einem Hund intravenös injizierte Menge von 15 g schon innerhalb der nächsten 8 Stunden vollständig im Harn wieder. Das Maximum der Ausscheidung ist in der 1.—2. Stunde nach der Injektion erreicht. Nach v. Monakow scheidet der nierengesunde Mensch 10 g per os eingenommenen Harnstoffs in 24 Stunden vollkommen aus, 20 g werden in dieser Zeit nicht völlig abgegeben, so daß der Harnstoffgehalt des Blutes, der nach 2 Stunden seinen Höhepunkt erreicht, am Beginn des 2. Tages noch eine geringe Erhöhung aufweist (siehe Abb. 6).

Die Harnstoffausscheidung von Menschen und Hunden glauben Ambard und Weill<sup>15)</sup> durch folgendes Gesetz bestimmen zu können: die in der Zeiteinheit ausgeschiedene Harnstoffmenge ist bei gleichbleibender Konzentration

<sup>1)</sup> E. H. Marshall u. D. M. Davis, Journ. of biol. Chem. **18**, 53 (1914).

<sup>2)</sup> E. Frey, Archiv f. d. ges. Physiol. **177**, 110 (1919).

<sup>3)</sup> Nonnenbruch, Arch. f. exper. Pathol. u. Pharmak. **89**, 200 (1921).

<sup>4)</sup> K. L. G. Andresen, Biochem. Zeitschr. **107**, 250 (1920); **116**, 266 (1921).

<sup>5)</sup> W. S. Lazarus-Barlow, Journ. of Physiol. **19**, 418 (1895/96).

<sup>6)</sup> C. Voit, Zeitschr. f. Biol. **2**, 6 (1866).

<sup>7)</sup> M. J. Oertel, Untersuchungen über die abnorme Anhäufung von Harnbestandteilen im Blut. Diss. München 1867.

<sup>8)</sup> Falck, Virchows Archiv für pathol. Anatomie **53**, 282 (1871).

<sup>9)</sup> A. E. Taylor u. A. J. Ringer, Journ. of biol. Chem. **14**, 407 (1913).

<sup>10)</sup> N. Janney, Zeitschr. f. physiol. Chemie **76**, 99 (1911/12).

<sup>11)</sup> L. Lichtwitz, Zeitschr. f. physiol. Chemie **77**, 402 (1912).

<sup>12)</sup> P. v. Monakow, Deutsches Archiv f. klin. Mediz. **122**, 241 (1917) u. **123**, 1 (1917).

<sup>13)</sup> W. Wolff, Biochem. Zeitschr. **94**, 261 (1919).

<sup>14)</sup> T. Addis und C. K. Watanabe, Journ. of biol. Chem. **27**, 249 (1916).

<sup>15)</sup> Ambard u. Weill nach P. v. Monakow, l. c.

im Urin proportional dem Quadrat der Harnstoffkonzentration im Blute und bei gegebenem Blutharnstoffgehalt ist die ausgeschiedene absolute Harnstoffmenge umgekehrt proportional der Quadratwurzel der Urinharnstoffkonzentration.

Aber die Mehrzahl der Nachuntersucher<sup>1)</sup> lehnt die Gültigkeit dieses Gesetzes ab.

Ein sehr kleiner Teil der injizierten Harnstoffmenge tritt in den Speichel, der normalerweise harnstofffrei ist [Richet<sup>2)</sup>, Asher und Cutter<sup>3)</sup>].

In der Annahme, daß der Übergang von  $\text{NH}_3$  in Harnstoff Teil einer Gleichgewichtsreaktion sei, erwartete man nach Störung des Gleichgewichtes durch Harnstoffzufuhr eine Zunahme der Ammoniakausscheidung. Lichtwitz<sup>4)</sup> fand im Gegensatz zu Schittenhelm und Katzenstein<sup>5)</sup> und Janney<sup>6)</sup>, in deren Versuchen die Ammoniakwerte des Urins nach Harnstoffverfütterung oder Injektion nicht oder nur sehr wenig anstiegen, auf Harnstoffzufuhr eine Ammoniakzunahme bei relativer Harnstoffabnahme im Urin.

Doch spricht gegen die Deutung von Lichtwitz, daß Harnstoffzufuhr die Einstellung des Endzustandes verschieben kann, die Tatsache, daß Wakeman und Dakin<sup>7)</sup> bei der Durchströmung der überlebenden Hundeleber mit Harnstofflösungen keine Ammoniakabgabe erzielen konnten — auffallenderweise, denn Lebersaft [Jacoby<sup>8)</sup>] und Leberbrei, ebenso wie Pankreasbrei [Lang<sup>9)</sup>] bilden in vitro aus Harnstoff Ammoniak. Vielleicht sind die Ergebnisse von Lichtwitz durch die von Bang<sup>10)</sup> angenommene Abspaltung von  $\text{NH}_3$  aus Harnstoff im Darmkanal zu erklären. Bang fand nämlich nach Verfütterung von Harnstoff in großen Dosen bei Kaninchen eine sehr starke Vermehrung des Blutammoniaks, die wohl der Anlaß zu einer geringen  $\text{NH}_3$ -Mehrabgabe sein könnte. (Nach Barnett und Addis<sup>11)</sup> tritt diese  $\text{NH}_3$ -Zunahme im Blute von Kaninchen nicht nur nach der Verfütterung, sondern

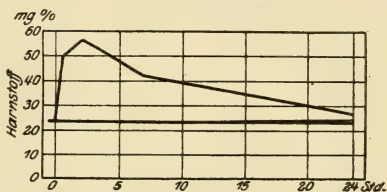


Abb. 6. Harnstoffgehalt im Blute des Menschen (in mg %) nach Einnahme von 20 g Harnstoff (nach v. Monakow).

<sup>1)</sup> Siehe v. Monakow, a. a. O. — T. Addis u. C. K. Watanabe, Journ. of biol. Chem. **24**, 203 (1915); **28**, 251 (1916); **29**, 391 (1917); **29**, 399 (1917). — W. Wolff, Biochem. Zeitschr. **94**, 261 (1919). — B. Albert, ebenda, **95**, 89 (1919). — M. Rosenberg, Mitteil. a. d. Grenzgeb. d. Med. u. Chir. **34**, 162 (1921). — F. H. Austin, E. Stillmann u. D. D. van Slyke, Journ. of biol. Chem. **46**, 91 (1921).

<sup>2)</sup> Ch. Richet u. R. Moutard-Martin, Compt. rend. de l'Acad. des Sc. **92**, 465 (1881).

<sup>3)</sup> L. Asher u. W. D. Cutter, Zeitschr. f. Biol. **40**, 535 (1900).

<sup>4)</sup> L. Lichtwitz, Zeitschr. f. physiol. Chemie **77**, 402 (1912). — Siehe auch H. Eppinger, Zeitschr. f. exp. Path. u. Ther. **3**, 530 (1906). — H. Eppinger u. Fr. Tedesco, Biochem. Zeitschr. **16**, 207 (1909). — J. Pohl, Biochem. Zeitschr. **18**, 24 (1909).

<sup>5)</sup> A. Schittenhelm u. A. Katzenstein, Zeitschr. f. experim. Pathol. u. Ther. **2**, 542 (1906).

<sup>6)</sup> N. Janney, Zeitschr. f. physiol. Chemie **76**, 99 (1911/12).

<sup>7)</sup> A. J. Wakeman u. H. D. Dakin, Journ. of biol. Chem. **9**, 327 (1911).

<sup>8)</sup> M. Jacoby, Zeitschr. f. physiol. Chemie **30**, 149 (1900).

<sup>9)</sup> S. Lang, Beiträge z. chem. Physiol. u. Pathol. **5**, 321 (1904).

<sup>10)</sup> J. Bang, Biochem. Zeitschr. **72**, 139 (1916).

<sup>11)</sup> G. D. Barnett u. Th. Addis, Journ. of biol. Chem. **30**, 41 (1917).

auch nach der intravenösen Injektion auf; nach 15 g pro Kilogramm fanden sie bis zu 9 mg  $\text{NH}_3$ -% im Blute. Diese Befunde bedürfen der Nachprüfung.)

Im Organismus des Vogels wird verfütterter Harnstoff zum größten Teil in Harnsäure [Minkowski<sup>1)</sup>, H. Meyer<sup>2)</sup>, Meyer und Jaffé<sup>3)</sup>, Cech<sup>4)</sup>] umgewandelt, ein kleiner Rest wird zu Ammoniak abgebaut [H. Meyer]. Die Harnsäuresynthese findet in der Leber statt, denn nach deren Ausschaltung wird eingeführter Harnstoff bei Gänsen unverändert in den Harn abgegeben [Minkowski]. Doch gelang es Friedmann und Mandel<sup>5)</sup> nicht, bei der Durchströmung überlebender Gänselebern mit harnstoffhaltigem Blute eine Zunahme der Harnsäurewerte zu erhalten.

Die Mengen der vom Organismus des Vogels in Harnsäure übergeführten Harnstoffmengen werden nach Wiener<sup>6)</sup> durch Zugabe einer Reihe von Substanzen mit dreigliedriger Kohlenstoffkette, wie Glycerin, Milchsäure, Brenztraubensäure, Malonsäure usw. sehr gesteigert; offenbar liefern also solche Substanzen den N-freien Anteil zur Harnsäuresynthese.

**Wirkung auf das Blut.** Wie erwähnt wurde, beruht die hämolytische Wirkung wässriger Harnstofflösungen auf der leichten Permeabilität der roten Blutkörperchen für den Harnstoff (siehe oben). Er verteilt sich so rasch gleichmäßig auf Zellinhalt und -umgebung, daß er dem osmotischen Innendruck den zum Fortbestehen der Zellen notwendigen Außendruck nicht bieten kann. Harnstofflösungen verhalten sich also wie reines Wasser; wie dieses wirken sie nicht mehr hämolytisch, wenn in ihnen die dem osmotischen Druck des Blutkörpercheninhaltes entsprechende Menge Kochsalz aufgelöst wird. Harnstoff hat also keine spezifischen hämolytischen Eigenschaften und die im Gefolge von Harnstoffinjektionen beobachtete Hämaturie [Heilner<sup>7)</sup>, Falck<sup>8)</sup>] ist auf das mitinjizierte Lösungswasser zu beziehen.

Erythrocyten, die aus einer harnstoffhaltigen physiologischen Kochsalzlösung in reine physiologische Kochsalzlösung zurückgebracht werden, quellen und platzen; denn das Herausschmelzen des Harnstoffes aus den Blutkörperchen erfolgt viel langsamer, so daß der Harnstoff vor seinem Ausgleich zwischen Blutkörperchen und Kochsalzlösung aus letzterer in die Zellen hinein reichlich Wasser anzieht [Henderson und Löwi<sup>9)</sup>].

Eine Wirkung auf den Blutfarbstoff findet sich nach der Injektion von Harnstoff in den tierischen Organismus nicht; in vitro wird die Bildung von Hämatin stark beschleunigt [Ramsden<sup>10)</sup>].

**Allgemeines Vergiftungsbild. Wirkung auf das Zentralnervensystem.** Frösche, denen subcutan größere Dosen von Harnstoff (über  $\frac{1}{4}$  g pro 100 g) injiziert werden, zeigen nach einer starken Reflexübererregbarkeit, die zum Auftreten heftiger tetanischer Krämpfe führen kann, zunehmendes Koma [Lammers<sup>11)</sup>,

<sup>1)</sup> P. Minkowski, Archiv f. experim. Pathol. u. Pharmakol. **21**, 41 (1886).

<sup>2)</sup> H. Meyer, Beiträge zur Kenntnis des Stoffwechsels im Organismus der Hühner. Diss. Königsberg 1877.

<sup>3)</sup> H. Meyer u. M. Jaffé, Berichte d. Deutsch. chem. Gesellschaft **10**, II, 1930 (1877).

<sup>4)</sup> C. O. Cech, Berichte d. Deutsch. chem. Gesellschaft **10**, II, 1461 (1877).

<sup>5)</sup> E. Friedmann u. H. Mandel, Archiv f. experim. Pathol. u. Pharmakol. **1908**, Suppl. 199.

<sup>6)</sup> H. Wiener, Beiträge z. chem. Physiol. u. Pathol. **2**, 42 (1902).

<sup>7)</sup> E. Heilner, Zeitschr. f. Biol. **52**, 216 (1909).

<sup>8)</sup> A. Falck, Archiv f. d. ges. Physiol. **45**, 304 (1889).

<sup>9)</sup> V. E. Henderson u. O. Löwi, Archiv f. experim. Pathol. u. Pharmakol. **53**, 49 (1905).

<sup>10)</sup> W. Ramsden, Journ. of Physiol. **23**, 23 (1902).

<sup>11)</sup> C. Lammers, Versuche mit Harnstoff an Vögeln und anderen Tieren. Diss. Marburg 1872.



Feltz und Ritter<sup>1)</sup>, Limbourg<sup>2)</sup>, Raimondi<sup>3)</sup>]. Die gleichen Symptome werden bei der Harnstoffvergiftung der Säugetiere beobachtet: wieder werden nach der Injektion größerer Harnstoffmengen [z. B. von einigen Gramm pro Kilo Kaninchen intravenös, Ushinsky<sup>4)</sup>, Bang] die Reflexe gesteigert und es können tetanische Konvulsionen eintreten; auf dieses Stadium folgt tiefes Koma [Gallois<sup>5)</sup>, Raimondi, Ushinsky]. Tauben verfallen nach mehreren Gramm per os einer zunehmenden Schwäche [Lammers].

Aus den vorliegenden Versuchen ist nicht zu erkennen, wie weit diese Symptome mit den nach der Injektion verschiedener Salze zu beobachtenden ähnlichen Erscheinungen in Parallele zu setzen sind, d. h. ob sie eine Folge der Störung des osmotischen Gleichgewichtes sind oder ob dem Harnstoff daneben eine spezifische, das Zentralnervensystem zuerst erregende, dann lähmende Wirkung eigen ist. Für die Spezifität der erregenden Wirkung sprechen Versuche Herlitzkas<sup>6)</sup>: die Lebensdauer des Zentralnervensystems von Fröschen, deren Gefäßsystem mit Ringerlösung oder Kochsalzlösung durchspült wird, kann durch Zugabe kleiner Harnstoffmengen (0,2—0,4%) sehr verlängert werden, und die durch fortdauernde Durchspülung mit Salzlösungen völlig gelähmten Funktionen des Zentralnervensystems kehren auf Harnstoffbeimengung zu den Salzlösungen wieder.

Frerichs<sup>7)</sup> stellte 1851 die Theorie auf, daß der Harnstoff nur infolge einer weitgehenden Abspaltung von  $\text{NH}_3$  giftig wirke. Diese Theorie wurde in der Folgezeit abgelehnt, da Harnstoff auch bei quantitativer Ausscheidung zu Vergiftungen führen kann. Nach neuerlichen Analysen des  $\text{NH}_3$ -Gehalts im Blute harnstoffgefütterter Kaninchen von Bang<sup>8)</sup>, Henriques und Christiansen<sup>9)</sup> sowie von Barnett und Addis<sup>10)</sup> steigt aber der  $\text{NH}_3$ -Gehalt im Arterienblut so hoch an (auf 4 bis 6 mg in 100 ccm), daß die Frerichssche Annahme vielleicht doch eine gewisse Berechtigung hat. Barnett und Addis fanden die Ammoniak-anreicherung auch nach intravenösen Einspritzungen großer Harnstoffmengen. Auf welche Weise aus dem unmittelbar in das Blut gespritzten Harnstoff Ammoniak abgespalten werden soll, ist ganz unklar. Nach der Einnahme in den Magen könnte im Darm die Zerlegung durch Bakterien verursacht sein.

**Wirkung auf den Kreislauf.** Bei intravenöser Injektion von  $\frac{1}{4}$ —1 g Harnstoff sinkt der Blutdruck von Katzen und Kaninchen für etwa  $\frac{1}{2}$  Minute Dauer ab, um dann in der Regel nicht unbedeutend über den Normalwert hinaus in die Höhe zu gehen [Ustimowitsch<sup>11)</sup>, Limbourg<sup>2)</sup>, Cavazzani<sup>12)</sup>, Backmann<sup>13)</sup>]. Die Drucksenkung ist wahrscheinlich osmotischer Natur [Lazarus-Barlow<sup>14)</sup>, Eyster und Wilde<sup>15)</sup>]. Die Drucksteigerung beruht nicht auf

<sup>1)</sup> V. Feltz u. E. Ritter, De l'urémie expérimentale. Paris 1881.

<sup>2)</sup> Ph. Limbourg, Archiv f. experim. Pathol. u. Pharmakol. **24**, 342 (1888).

<sup>3)</sup> C. Raimondi, Arch. ital. de Biol. **23**, 387 (1900).

<sup>4)</sup> N. Ushinsky, Arch. intern. de Pharmacodyn. et de Thér. **15**, 141 (1905).

<sup>5)</sup> M. Gallois, Compt. rend. de l'Acad. des Sc. **44**, 735 (1857).

<sup>6)</sup> A. Herlitzka, Archivio di fisiol. **6**, 369 (1909); **8**, 249, 537 (1910).

<sup>7)</sup> Fr. Th. Frerichs, Archiv f. physiol. Heilk. **10**, 399 (1851).

<sup>8)</sup> J. Bang, Biochem. Zeitschr. **72**, 139 (1916).

<sup>9)</sup> V. Henriques u. E. Christiansen, Biochem. Zeitschr. **78**, 165 (1916).

<sup>10)</sup> G. D. Barnett u. Th. Addis, Journ. of biol. Chem. **30**, 41 (1917).

<sup>11)</sup> C. Ustimowitsch, Verhandlungen d. Kgl. sächs. Gesellschaft d. Wissensch. zu Leipzig. Mathemat.-naturwiss. Classe **22**, 430 (1870).

<sup>12)</sup> A. Cavazzani, Archivio per le scienze mediche **15**, 328 (1891).

<sup>13)</sup> E. L. Backmann, Zentralbl. f. Physiol. **26**, 166 (1912).

<sup>14)</sup> W. S. Lazarus-Barlow, Journ. of Physiol. **19**, 418 (1895/96).

<sup>15)</sup> J. A. E. Eyster u. A. G. Wilde, Journ. of Pharmacol. and experim. Ther. **1**, 391 (1909)

peripherer Einwirkung auf die Blutgefäße (siehe unten), sondern sie ist die Folge einer Reizung des Vasomotorenzentrums. Cavazzani beobachtete nämlich eine Verengerung der unabhängig vom allgemeinen Kreislauf durchströmten Blutgefäße des Beines eines Hundes, der intravenös Harnstoff erhielt. Wahrscheinlich ist aber an der Blutdrucksteigerung die nach Versuchen am isolierten Herzen (siehe unten) für Harnstoff spezifische Vergrößerung des Schlagvolumens mitbeteiligt [Backmann, Eyster und Wilde].

**Wirkung auf das isolierte Herz.** Nachdem schon Cavazzani und Chiaruttini<sup>1)</sup> auf die erregende Wirkung, die Harnstoff schon in schwacher Konzentration (0,3—0,4%) auf das isolierte Froschherz äußert, hingewiesen hatten, beobachtete Baglioni<sup>2)</sup>, daß die überlebenden Selachierherzen in isotonischer Kochsalzlösung in relativ kurzer Zeit ihre Bewegungen einstellen und daß sie durch Zugabe von Harnstoff, der nach den Analysen von Staedeler und Frerichs<sup>3)</sup> und von v. Schroeder<sup>4)</sup> in auffallend hoher Konzentration im Blute (2,6%) und im Muskel (ca. 2%) der Selachier enthalten ist, zu erneuter rhythmischer Tätigkeit angeregt werden können. Von diesen Beobachtungen ausgehend, untersuchte man die Wirkung des Harnstoffes auf andere Kalt- und auf Warmblüterherzen näher. Lambert<sup>5)</sup> und Herlitzka<sup>6)</sup> stellten für das überlebende mit Ringerlösung erschöpfte Froschherz ein gleiches Verhalten fest, die Zugabe von Harnstoff und der Ersatz eines kleinen Teiles der Salze durch Harnstoff bewirkten eine Wiedererholung erschöpfter Herzen, und bei frischen Herzen nahm die Kontraktionshöhe zu [vgl. dagegen Clark<sup>7)</sup>]. Die genaueren Untersuchungen von Eyster und Wilde<sup>8)</sup> und von Sakai<sup>9)</sup> zeigten, daß das isolierte Froschherz durch Zusatz von 0,05 bis 1proz. Harnstoff ganz regelmäßig angeregt wird: die diastolische Ausdehnung und meist auch die systolische Kontraktion erreicht größere Werte, während die Pulsfrequenz geringe und nicht gleichsinnige Änderungen erleidet. Da sich durch Änderungen des osmotischen Druckes der Speiseflüssigkeit keine die Kontraktionen fördernde Wirkung erzielen läßt, handelt es sich um einen spezifischen Einfluß des Harnstoffes. In höheren Konzentrationen in Ringerlösung gelöst, führt der Harnstoff zu einer Abnahme der Erregbarkeit [Lussana<sup>10)</sup>] und bei weiterer Steigerung auf Werte über 4% hinaus zu diastolischem Stillstand [Lussana<sup>10)</sup>, Lammers<sup>11)</sup>], der bald in systolische Stellung übergeht. Systolische Contracturen treten deutlicher als am Froschherzen bei Ciprinus- und Schleienherzen [Lussana<sup>10)</sup>], bei Krötenherzen [Baglioni und Frederigo<sup>12)</sup>] und bei Selachierherzen [Baglioni<sup>13)</sup>] in Erscheinung, bei den letzteren wird diese systolische Wirkung durch Zugabe geringer Mengen von Kaliumsalz aufgehoben [Fühner<sup>14)</sup>].

<sup>1)</sup> A. Cavazzani u. E. Chiaruttini, Archivio per le Scienze mediche **16**, 345 (1892).

<sup>2)</sup> S. Baglioni, Zentralbl. f. Physiol. **19**, 385 (1905); Arch. ital. de Biol. **67**, 49 nach Malys Jahresber. **48**, 531 (1918). — Siehe auch J. H. Hyde, Americ. Journ. of Physiol. **23**, 201 (1908).

<sup>3)</sup> Staedeler u. Frerichs, Journ. f. prakt. Med. **73**, 48 (1858). Zitiert nach:

<sup>4)</sup> W. v. Schroeder, Zeitschr. f. physiol. Chemie **14**, 576 (1890).

<sup>5)</sup> M. M. Lambert, Compt. rend. de la Soc. de Biol. **59**, 460 (1905).

<sup>6)</sup> A. Herlitzka, Archivio di fisiol. **6**, 369 (1909).

<sup>7)</sup> A. J. Clark, Journ. of Physiol. **47**, 66 (1913/14).

<sup>8)</sup> J. Eyster u. A. G. Wilde, Journ. of Pharmacol. and experim. Ther. **1**, 391 (1909).

<sup>9)</sup> T. Sakai, Zeitschr. f. Biol. **62**, 295 (1913).

<sup>10)</sup> F. Lussana, Arch. di Fisiol. **6**, 473 (1909).

<sup>11)</sup> C. Lammers, Versuche mit Harnstoff an Vögeln und anderen Tieren. Diss. Marburg 1872.

<sup>12)</sup> S. Baglioni u. G. Frederigo, Zeitschr. f. allg. Physiol. **6**, 481 (1907).

<sup>13)</sup> S. Baglioni, Zeitschr. f. allg. Physiol. **6**, 71 (1907); **6**, 213 (1907).

<sup>14)</sup> H. Fühner, Zeitschr. f. allg. Physiol. **8**, 485 (1908).

Angaben über die Wirkung des Harnstoffs auf das Herz von Wirbellosen geben Carlson<sup>1)</sup>, Meek<sup>2)</sup>, Evans<sup>3)</sup> und Mines<sup>4)</sup>.

Durch Bestimmung der isotonischen und isometrischen Maxima an Schildkrötenherzen, deren in Ringerlösung eingetretene Erschöpfung nach Lussana<sup>5)</sup> durch Harnstoff-Ringerlösung nicht aufgehoben werden kann, stellte La Franca<sup>6)</sup> eine erhebliche Verbesserung der Herzstätigkeit unter dem Einflusse schwacher (0,1proz.) Lösungen fest.

Das isolierte Kaninchenherz wird durch Harnstoffkonzentrationen, die wenig über der Harnstoffkonzentration des normalen Blutes (0,02%) liegen, ebenfalls zu einer beträchtlichen Zunahme der Schlaghöhen angeregt. Höhere Konzentrationen (2%) bewirken wieder eine — geringe — systolische Contractur. Mit Lockescher Lösung gespeiste Herzen, die nach langanhaltender Arbeit arhythmische Tätigkeit aufweisen, schlagen nach Zusatz von  $\frac{1}{2}\%$  Harnstoff wieder in regelmäßiger Folge. Höhere Gehalte an Harnstoff führen auch am Kaninchenherzen durch Abnahme der Erregbarkeit des Muskels zu Kontraktionsausfällen [Backmann<sup>7)</sup>].

**Wirkung auf die Blutgefäße.** Bei isolierter Durchströmung der verschiedenen Organteile von Kalt- und Warmblütern mit 0,1—4% Harnstoff enthaltender Salzlösung wird die aus den Venen ausfließende Menge regelmäßig vermehrt, und zwar ist die vasodilatorische Wirkung um so erheblicher, je höher der Druck der Durchströmungslösung ist [Thomson<sup>8)</sup>, Kobert<sup>9)</sup>, Stefani<sup>10)</sup>, Cavazzani und Rebustello<sup>11)</sup>, Hooker<sup>12)</sup>]. Nur Rabe<sup>13)</sup> vermißte die gefäßerweiternde Wirkung von Harnstofflösungen ( $\frac{1}{100}$ ) bei künstlicher Durchströmung der Säugetierextremitäten, die Coronargefäße zeigten sogar Kontraktion.

Da nach Eyster und Wilde<sup>14)</sup> hypertonische Lösungen ganz allgemein eine erhebliche Erweiterung der Blutgefäße der Froschextremitäten bewirken, und da die Harnstofflösungen nach erfolgtem Ausgleich der osmotischen Druckdifferenz gegenüber der ursprünglichen Salzlösung statt einer Erweiterung regelmäßig eine Verengerung der Beingefäße verursachen, ist über den Grad der Spezifität der Harnstoffwirkung auf isolierte Blutgefäße kein endgültiges Urteil abzugeben. Doch spricht die Tatsache, daß an isolierten Warmblüterorganen schon Lösungen von  $\frac{1}{2}$ — $\frac{1}{100}$  sehr deutlich wirksam sind —  $\frac{2}{100}$  Harnstoff vermehrte in einem Versuch von Cavazzani und Rebustello<sup>15)</sup> die Ausflußmenge einer durchströmten Leber innerhalb kurzer Zeit um über 30% — dafür, daß zum mindesten ein Teil der Blutgefäßerweiterung durch Harnstoff eine spezifische, nicht osmotische Wirkung ist.

<sup>1)</sup> A. J. Carlson, *Ergebnisse der Physiologie* 8, 371 (1909).

<sup>2)</sup> W. E. Meek, *Americ. Journ. of Physiol.* 21, 230 (1908).

<sup>3)</sup> C. L. Evans, *Zeitschr. f. Biol.* 59, 397 (1912).

<sup>4)</sup> R. Mines, *Journ. of Physiol.* 43, 467 (1911/12).

<sup>5)</sup> F. Lussana, *Arch. di Fisiol.* 8, 467 (1910); *Arch. intern. de Physiol.* 9, 393 (1910).

<sup>6)</sup> La Franca, *Arch. intern. de Physiol.* 11, 224 (1912).

<sup>7)</sup> L. Backmann, *Skand. Archiv f. Physiol.* 20, 5 (1907).

<sup>8)</sup> H. Thomson, *Über die Beeinflussung der peripheren Gefäße durch pharmakologische Agenzien.* Diss. Dorpat 1886.

<sup>9)</sup> R. Kobert, *Archiv f. experim. Pathol. u. Pharmacol.* 22, 77 (1887).

<sup>10)</sup> A. Stefani, *Arch. ital. de Biol.* 21, 237 (1894).

<sup>11)</sup> A. Cavazzani u. G. Rebustello, *Arch. per le Scienze med.* 15, 89 (1891).

<sup>12)</sup> R. Hooker, *Amer. Journ. of Physiol.* 28, 361 (1911).

<sup>13)</sup> F. Rabe, *Zeitschr. f. experim. Pathol. u. Ther.* 11, 175 (1912).

<sup>14)</sup> J. A. Eyster u. A. G. Wilde, *Journ. of Pharmacol. and experim. Ther.* 1, 391 (1909).

<sup>15)</sup> A. Cavazzani u. Rebustello, *Arch. per le Scienze med.* 15, 89 (1891).



(Die Wirkung auf die Blutgefäße der Nieren ist bei dem Abschnitt: Diuretische Wirkung besprochen.)

**Wirkung auf die Nerven.** Bei lokaler Einwirkung starker, z. B. 30proz. oder konzentrierter Harnstofflösungen auf den isolierten Froschischiadicus treten fast regelmäßig an dem Gastrocnemius starke Reizerscheinungen auf. Im Moment des Eintauchens erfolgt gelegentlich eine Einzelzuckung, eine Reihe von Sekunden später erscheinen Muskelflimmern oder Zuckungen, die sich durch Superposition zum Tetanus steigern können und bis zu 20 Minuten Dauer anzuhalten pflegen [Kölliker<sup>1)</sup>, Richter<sup>2)</sup>, Buchner<sup>3)</sup>, Limbourg<sup>4)</sup>]. Da das Nervengewebe unter dem Einfluß des Harnstoffs deutlich sichtbar schrumpft [Limbourg], sind diese Wirkungen auf den Nerven wohl rein osmotischer Natur.

Die Erregbarkeit des Nerven nimmt in der ersten Zeit nach Beginn der Harnstoffwirkung zu, dann folgt rasche Abnahme derselben und Verringerung der Längen- und Spannungszuckung des Muskels [Limbourg, Oinuma<sup>5)</sup>]. Auf die durch Abtragen des Hautcoriums freigelegten sensiblen Nervenfasern übt Harnstofflösung keine schmerzzerregende Wirkung aus, während die ihr isotone Kochsalzlösung wirksam ist [Wessely<sup>6)</sup>].

**Wirkung auf die Muskeln.** Nach der subcutanen Injektion von Harnstoff zeigen Frösche fortschreitende Lähmung der quergestreiften Muskulatur [Limbourg<sup>7)</sup>, Flury<sup>8)</sup>]. In isotonische Harnstofflösung eingelegte Froschmuskeln werden nach ca.  $\frac{3}{4}$  Stunde starr und durch elektrische Reize unerregbar, nachdem sie in den ersten Minuten lebhaft Zuckungen und spontane Tetani gezeigt haben [Fühner<sup>9)</sup>]. Die glatten Muskelfasern des Krötenoesophagus werden durch Harnstoff zu starker Tonuszunahme erregt, die Amplituden der spontanen Kontraktionen nehmen dabei ab [Bottazzi und Grünbaum<sup>10)</sup>]. Auf die Pendelbewegungen des isolierten Kaninchendarmes ist Harnstoff in schwacher Konzentration (0,1%) unwirksam [Rona und Neukirch<sup>11)</sup>], bei stärkeren Konzentrationen beobachteten Guggenheim und Löffler<sup>12)</sup> eine anregende, bei starken Konzentrationen (2%) Laewen und Dittler<sup>13)</sup> eine lähmende Wirkung, auf die bei der Spülung eine Tonussteigerung folgte. Der ausgeschnittene Schweineureter wird durch 0,2—0,4% Harnstoff erregt [Macht<sup>14)</sup>]. Am ausgeschnittenen Uterus beobachtete Kehr<sup>15)</sup> Erregung in schwachen (0,025%) und Hemmung in stärkeren (0,05%) Harnstofflösungen.

**Diuretische Wirkung.** Bei der Ausscheidung des Harnstoffes durch die Nieren steigt die abgegebene Wassermenge stark an. Das Zustandekommen

<sup>1)</sup> A. Kölliker, Verhandlungen d. physikal.-med. Gesellschaft in Würzburg **7**, 145 (1857).

<sup>2)</sup> Fr. Richter, Über die Einwirkung des Harnstoffs auf die motorischen Nerven des Frosches. Diss. Erlangen 1860.

<sup>3)</sup> H. Buchner, Zeitschr. f. Biol. **10**, 373 (1874).

<sup>4)</sup> Ph. Limbourg, Archiv f. d. ges. Physiol. **41**, 303 (1887).

<sup>5)</sup> S. Oinuma, Zeitschr. f. Biol. **52**, 264 (1909).

<sup>6)</sup> K. Wessely, Archiv f. experim. Pathol. u. Pharmacol. **49**, 417 (1903).

<sup>7)</sup> Ph. Limbourg, Archiv f. experim. Pathol. u. Pharmacol. **24**, 342 (1888).

<sup>8)</sup> F. Flury, Archiv f. experim. Pathol. u. Pharmacol. **73**, 164 (1913).

<sup>9)</sup> H. Fühner, Archiv f. experim. Pathol. u. Pharmacol. **58**, 1 (1908).

<sup>10)</sup> F. Bottazzi u. F. Grünbaum, Journ. of Physiol. **24**, 51 (1899); Arch. ital. de Biol. **23**, 253 (1900).

<sup>11)</sup> P. Rona u. P. Neukirch, Archiv f. d. ges. Physiol. **146**, 273 (1912).

<sup>12)</sup> M. Guggenheim u. W. Löffler, Biochem. Zeitschr. **72**, 304 (1915).

<sup>13)</sup> A. Læwen u. R. Dittler, Zeitschr. f. d. ges. experim. Med. **3**, 1 (1914).

<sup>14)</sup> D. J. Macht, Journ. of Pharmacol. and experim. Therap. **8**, 261 (1916).

<sup>15)</sup> E. Kehr, Arch. f. Gynäk. **81**, 160 (1907).

dieser Diurese durch Harnstoff ist komplexer Natur; es ist eine ganze Reihe von gleichsinnig wirkenden Faktoren an der Diurese beteiligt.

Der in das Blut gelangte Harnstoff verteilt sich, wie oben erwähnt wurde, ziemlich rasch auf die Körpergewebe. Doch erfolgt dieser Ausgleich nicht in so kurzer Zeit, daß es nicht zunächst zu einer Hydrämie kommen könnte. So wird das Blut von Kaninchen, die wenige Gramm Harnstoff intravenös erhielten, bis zu 20% wasserreicher [Henderson und Löwi<sup>1)</sup>], d. h. solche Harnstoffdosen müssen wie Wasserinjektionen wirken.

Als sekundäre Folge der Hydrämie werden die Nierengefäße erweitert, ebenso wie sie bei der Salzdiurese erweitert werden [Alcock und Löwi<sup>2)</sup>]. Neben dieser unspezifischen Nierengefäßerweiterung könnte an der Diurese die für Harnstoff spezifische Gefäßwirkung beteiligt sein. Aus Versuchen an der isolierten Niere ist bekannt, daß der Harnstoff die aus der Nierenvene ausfließende Flüssigkeitsmenge meist vermehrt [Abeles<sup>3)</sup>, Thomson<sup>4)</sup>, Munk<sup>5)</sup>, Sollmann<sup>6)</sup>], und zwar in um so stärkerem Grade, je höher der Druck ist, unter dem die Harnstofflösung einfließt [Stefani<sup>7)</sup>]. [Cow<sup>8)</sup> erhielt die Gefäßerweiterung auch an Nierenarterienstreifen.] Obgleich diese lokale Wirkung auf die Nierengefäße, deren Schwellenwert bei einem Harnstoffzusatz von 0,05% liegt, sehr stark sein kann — Cavazzani und Rebustello<sup>9)</sup> fanden bei Durchleiten einer 0,8proz. Harnstofflösung eine Zunahme der Ausflußmenge aus der Nierenvene auf über das Doppelte —, spielt sie zweifellos bei dem Zustandekommen der Diurese keine Rolle. Die in situ belassene Niere zeigt nämlich während der Harnstoffdiurese keine regelmäßige Volumenzunahme, und wenn diese vorhanden ist, tritt sie nicht synchron mit der Diurese auf [Gottlieb und Magnus<sup>10)</sup>]. Dementsprechend steigt die Menge des aus der Niere ausfließenden Blutes bei Versuchen am ganzen Tier während der Harnstoffdiurese oft nur für kurze Zeit oder gar nicht an [Schwarz<sup>11)</sup>, Barcroft und Brodie<sup>12)</sup>, Cushny und Lambie<sup>13)</sup>]. Den Grund für den Unterschied im Verhalten der überlebenden Nieren und der im Zusammenhang mit dem Organismus belassenen Nieren fanden Cavazzani und Rebustello<sup>14)</sup>: die lokale gefäßerweiternde Wirkung des Harnstoffes wird durch die am Vasomotorenzentrum ausgelöste gefäßverengernde Wirkung (siehe oben) vollständig überdeckt, so daß die Gefäße von Nieren, die zwar im Körper gelassen werden und deren nervöse Verbindungen intakt bleiben, die aber getrennt vom allgemeinen Kreislauf künstlich mit Salzlösung durchströmt werden, auf die Injektion von Harnstoff in den allgemeinen Körperkreislauf mit einer starken Verengung antworten.

<sup>1)</sup> V. E. Henderson u. O. Löwi, *Archiv f. experim. Pathol. u. Pharmakol.* **53**, 49 (1905).

<sup>2)</sup> N. H. Alcock u. O. Löwi, *Archiv f. experim. Pathol. u. Pharmakol.* **53**, 33 (1905).

<sup>3)</sup> M. Abeles, Sitzungsberichte d. mathem.-naturwissensch. Classe d. Kaiserl. Akad. d. Wissensch. Wien, **87**, III, 187 (1883).

<sup>4)</sup> H. Thomson, Über die Beeinflussung der peripheren Gefäße durch pharmakologische Agenzien. Diss. Dorpat 1886.

<sup>5)</sup> I. Munk, *Virchows Archiv für patholog. Anatomie* **107**, 291 (1887) u. **111**, 434 (1888).

<sup>6)</sup> T. Sollmann, *Am. r. Journ. of Physiol.* **13**, 286 (1905). — Siehe auch E. B. Verney u. E. H. Starling, *Journ. of Physiol.* **56**, 353 (1922).

<sup>7)</sup> A. Stefani, *Arch. ital. de Biol.* **21**, 237 (1894).

<sup>8)</sup> D. Cow, *Journ. of Physiol.* **42**, 125 (1911).

<sup>9)</sup> A. Cavazzini u. G. Rebustello, *Arch. per le Scienze med.* **15**, 89 (1891).

<sup>10)</sup> R. Gottlieb u. R. Magnus, *Archiv f. experim. Pathol. u. Pharmakol.* **45**, 223 (1901).

<sup>11)</sup> L. Schwarz, *Archiv f. experim. Pathol. u. Pharmakol.* **43**, 1 (1900).

<sup>12)</sup> J. Barcroft u. T. G. Brodie, *Journ. of Physiol.* **32**, 18 (1905); **33**, 52 (1905/06).

<sup>13)</sup> A. R. Cushny u. C. G. Lambie, *Journ. of Physiol.* **55**, 276 (1921).

<sup>14)</sup> A. Cavazzani u. G. Rebustello, *Arch. per le Scienze med.* **16**, 425 (1892).

Somit scheint festzustehen, daß eine Harnstoffdiurese auch ohne Vergrößerung des Nierenvolumens und der durchströmenden Flüssigkeitsmenge zustande kommt, und da weiter auch die arterielle Druckerhöhung häufig nur gering ist oder ganz vermißt wird — Ustimowitsch<sup>1)</sup> und Grützner<sup>2)</sup> beobachteten, daß Harnstoffinjektionen auch nach stärkster Senkung des Blutdruckes durch Halsmarkdurchtrennung die infolge der Drucksenkung unterbrochene Harnabsonderung trotz nur verschwindender Druckerhöhung wieder in Gang brachten —, kann eine Förderung der Filtrationsvorgänge (Vergrößerung der Filtrationsfläche oder des Filtrationsdruckes) in den Glomeruli nicht der für die diuretische Wirkung allein maßgebende Faktor sein. Daß die Filtration durch Harnstoffinjektionen jedoch verändert werden kann, dafür sprechen besonders die Angaben von Frey<sup>3)</sup>, dessen osmometrische Bestimmungen eine Vergrößerung der Filtrationsfläche sicherstellen, und Versuche von Ghirou<sup>4)</sup>, der eine im mikroskopischen Bild sichtbare Zunahme der Durchgängigkeit der Glomerulusschlingen für eingespritzte Farbstoffe nach Harnstoffinjektionen beschreibt.

Zahlreiche Beobachtungen deuten darauf hin, daß es nach der Infektion von Harnstoff zu einer Vermehrung der aktiven Tätigkeit der Nierenzellen kommt. Munk und Senator<sup>5)</sup> schlossen dies unter anderem aus der Beobachtung, daß die Menge des von ausgeschnittenen Hundenieren sezernierten Harnstoffs bei venöser Stauung viel stärker abnimmt als die NaCl-Menge. Reine Filtrationsdiuresen verlaufen passiv, ohne Zunahme des Stoffwechsels der Nierenzellen. Da nun bei der Harnstoffdiurese der Sauerstoffverbrauch der Niere nicht unerheblich ansteigt [Barcroft und Brodie<sup>6)</sup>, Barcroft und Straub<sup>7)</sup>], müssen wir annehmen, daß der Harnstoff die Nierenzellen zu sekretorischer Leistung anregt. Einen direkten Beweis dafür, daß eine Sekretion an dem Zustandekommen der Harnstoffdiurese wesentlich mitbeteiligt ist, sieht Obniski<sup>8)</sup> in folgendem Versuch: nach starker Herabsetzung des Blutdruckes durch Chloralhydrat usw. kann es auf Harnstoffinjektionen zu einem Kreuzen der Blutdruck- und der Ureterendruckhöhe kommen. Bei reiner Filtrationsdiurese kann aber der Ureterendruck nie höhere Werte als der Blutdruck erreichen. Bang<sup>9)</sup> sieht in der Tatsache, daß nach Chromatvergiftung der Nieren trotz gut bleibender Diurese eine Harnstoffretention auftreten kann, eine weitere Stütze der Sekretionstheorie. Cushny<sup>10)</sup> wendet gegen sie ein, daß in den Nieren, die nach Rückenmarkdurchtrennung anurisch geworden waren, keine Anreicherung von Harnstoff nachweisbar ist.

Die sekretorischen Prozesse verlegen wir bekanntlich vornehmlich in die Epithelien der Tubuli contorti. Tatsächlich wird denn auch bei isolierter Einwirkung von Harnstoff auf die Tubulusepithelien eine Diurese erzielt. Nach Nuss-

<sup>1)</sup> C. Ustimowitsch, Verhandlungen d. Kgl. sächs. Gesellschaft d. Wissensch. zu Leipzig. Mathemat.-naturwiss. Classe **22**, 430 (1870).

<sup>2)</sup> P. Grützner, Archiv f. d. ges. Physiol. **11**, 370 (1875).

<sup>3)</sup> E. Frey, Archiv f. d. ges. Physiol. **112**, 71 (1906).

<sup>4)</sup> N. Ghirou, Archiv f. d. ges. Physiol. **150**, 405 (1913).

<sup>5)</sup> J. Munk, Virchows Archiv f. pathol. Anat. **107**, 291 (1887); **111**, 434 (1888). — J. Munk u. H. Senator, Virchows Archiv f. pathol. Anat. **114**, 1 (1888).

<sup>6)</sup> J. Barcroft, Ergebnisse d. Physiol. **7**, 699 (1908). — J. Barcroft u. T. G. Brodie, Journ. of Physiol. **33**, 52 (1905/06).

<sup>7)</sup> J. Barcroft u. H. Straub, Journ. of Physiol. **41**, 145 (1910).

<sup>8)</sup> M. Obniski, Zentralbl. f. Physiol. **21**, 549 (1908).

<sup>9)</sup> J. Bang, Biochem. Zeitschr. **78**, 147 (1916).

<sup>10)</sup> A. R. Cushny, Journ. of Physiol. **53**, 36 (1917) nach Malys Jahresberichte **47**, 153 (1917).



baum<sup>1)</sup> lassen sich an der Fro Schniere die Glomeruli durch Unterbindung der nur diese, nicht aber die Tubuli versorgenden Nierenarterie völlig ausschalten. Trotzdem beobachtete Nussbaum bei derartig operierten Fröschen auf intravenöse Harnstoffinjektion deutliche Diurese, die nur durch Einwirkung des durch den intakt gelassenen Portalkreislauf an die Tubuli gelangenden Harnstoffes auf die Tubulusepithelien erklärt werden kann. Ebenso erhielt Cullis<sup>2)</sup> nach isolierter Durchströmung des Nierenkanälchenkreislaufes von der Pfortader her auf Harnstoffzusatz Diurese und Atkinson, Clark und Menzies<sup>3)</sup> beobachteten bei der gleichen Versuchsanordnung den Übertritt von Harnstoff durch die Tubuli in den Harn. Daß auch die Säugetierkanälchen Harnstoff sezernieren, zeigen neuere histologische Untersuchungen [Leschke<sup>4)</sup>, Chevalier-Chabanier<sup>5)</sup>, Oliver<sup>6)</sup>, Stübel<sup>7)</sup>]. Der Harnstoff läßt sich im Gewebe kristallinisch ausfällen, am besten durch Behandlung mit Xanthidrol. Die Hauptmenge findet sich in den Zellen der gewundenen Harnkanälchen, hier muß die Harnstoffkonzentration die des Blutes übertreffen.

Vielleicht regt Harnstoff die Tubuluszellen zu einer allgemeinen Zunahme ihrer sekretorischen Leistungen an. Histologische Beobachtungen von Sobieranski<sup>8)</sup> und von Schmidt<sup>9)</sup>, der angibt, daß die Tubuluszellen des Frosches Carmin dann zur Ausscheidung bringen, wenn gleichzeitig Harnstoff injiziert wird, während diese Carminausscheidung normalerweise nicht von den Tubulusepithelien besorgt wird, sowie von Ghirou<sup>10)</sup>, der sah, wie Harnstoffinjektionen die durch Blutdrucksenkung (Halsmarkdurchtrennung) eingeschränkte Rückresorption von Farbstoffen in den Tubuli der Kaninchenniere anregten, sprechen für eine direkte Reizwirkung des Harnstoffes auf die Epithelien der Harnkanälchen. Nach Suzuki<sup>11)</sup> bewirkt Harnstoff eine Schwellung der Harnkanalepithelien, dagegen keine deutliche Förderung der Carminspeicherung.

Der letzte Faktor, der die diuretische Wirkung von Harnstoffinjektionen unterstützt, beruht in dem relativ geringen Vermögen der Tubulusepithelien, den in die Harnkanälchen ausgetretenen Harnstoff wieder rückzuabsorbieren. Während Kochsalz von den Epithelien leicht wieder in den Körper zurückgebracht werden kann, vermindert sich die einmal in die Harnwege gelangte Harnstoffmenge nur wenig. Wird nämlich der Ureterendruck durch experimentelle Erschwerung des Harnabflusses erhöht und dadurch die Rückresorption erleichtert, so unterscheidet sich der Urin dieser Niere von dem der anderen, unter unveränderten Bedingungen arbeitenden Niere im Stadium einer gemischten Kochsalz-Harnstoffdiurese dadurch, daß nur der Kochsalzgehalt um beträchtliche Werte kleiner wird, während der Harnstoffverlust gering bleibt [Cushny<sup>12)</sup>]:

<sup>1)</sup> M. Nussbaum, *Archiv f. d. ges. Physiol.* **16**, 139 (1878); **17**, 580 (1878).

<sup>2)</sup> W. C. Cullis, *Journ. of Physiol.* **34**, 250 (1906).

<sup>3)</sup> M. Atkinson, G. A. Clark u. J. A. Menzies, *Journ. of Physiol.* **55**, 253 (1921).

<sup>4)</sup> E. Leschke, *Zeitschr. f. klin. Med.* **81**, 14 (1915).

<sup>5)</sup> Chevalier-Chabanier, *Compt. rend. d. l. Soc. biol.* **78**, 689 (1915), nach Oliver.

<sup>6)</sup> J. Oliver, *Journ. of exp. Med.* **33**, 177 (1921).

<sup>7)</sup> H. Stübel, *Anat. Anzeiger*, **54**, 236 (1921).

<sup>8)</sup> W. v. Sobieranski, *Archiv f. experim. Pathol. u. Pharmacol.* **35**, 144 (1895); *Archiv f. d. ges. Physiol.* **98**, 135 (1903).

<sup>9)</sup> A. Schmidt, *Archiv f. d. ges. Physiol.* **48**, 34 (1891).

<sup>10)</sup> M. Ghirou, *Archiv f. d. ges. Physiol.* **150**, 405 (1913).

<sup>11)</sup> T. Suzuki, *Zur Morphologie der Nierensekretion*. Fischer, Jena 1912.

<sup>12)</sup> A. R. Cushny, *Journ. of Physiol.* **27**, 429 (1901/02); **28**, 431 (1902). — Vgl. auch: A. R. Cushny und C. G. Lambie, *Journ. of Physiol.* **55**, 276 (1921). — E. Allard, *Archiv f. experim. Pathol. u. Pharmacol.* **57**, 241 (1907).

der Harnstoff verhält sich also wie die diuretisch stark wirksamen Salze (Natriumsulfat z. B.), er wird nur in geringer Menge rückresorbiert und hält infolgedessen durch osmotische Kraft große Mengen von Wasser in den Harnwegen zurück.

**Wirkung auf den Stoffwechsel.** Bei den Versuchen über die Beeinflussung des Stoffwechsels erhielt man wechselnde Ergebnisse: während nach Heilner<sup>1)</sup>, Janney<sup>2)</sup> und Grafe<sup>3)</sup> große Harnstoffdosen, die Kaninchen subcutan injiziert wurden oder beim Menschen oder Schwein per os gegeben wurden, einen toxischen Eiweißzerfall mit Vermehrung der ausgeschiedenen N-Mengen über die im Harnstoff zugeführten Mengen hinaus bewirken sollen, sah Lichtwitz<sup>4)</sup> beim Menschen und beim Hund nie einen Eiweißzerfall auf Harnstoffverfütterung oder -injektion. Andererseits läßt sich durch Verfütterung nicht toxischer Harnstoffmengen bei Hunden, Schweinen und Hammeln eine zum Teil dauernde Retention von Stickstoff erzielen; Harnstoff kann zweifellos zur Eiweißsynthese verwendet werden [Grafe<sup>3)</sup>, Grafe und Turban<sup>5)</sup>, Völtz<sup>6)</sup>]. (Über die Deutung siehe unter „Ammoniumsalze“.)

Auf die Stärke der Oxydationen ist Harnstoff beim Menschen (z. B. 22 g per os) und beim Hunde ohne Einfluß [Lusk<sup>7)</sup>, Grafe<sup>8)</sup>].

**Tödliche Dosen.** Frösche werden nach Andreini<sup>9)</sup> und Raimondi<sup>10)</sup> durch 0,6—1,0 g Harnstoff pro 100 g getötet. Limbourg<sup>11)</sup> gibt etwas höhere Dosen an.

Kaninchen sterben bei subcutaner Injektion nach 3 g [Andreini] bis 9 g [Raimondi] pro Kilo, und eine etwa ebenso große Toxizität beobachtete Lammers<sup>12)</sup> bei Versuchen an jungen Hunden, während Tauben durch 1,6 g pro 100 g getötet werden [Lammers].

Quinquaud<sup>13)</sup> bestimmte als die nach intravenöser Injektion tödliche Harnstoffdosis die Menge von etwa 3,0 pro Kilo Hund. Etwas größere Mengen verträgt bei intravenöser Infusion das Meerschweinchen, das erst auf 4,8 g pro Kilo stirbt [Amberg und Helmholtz<sup>14)</sup>]. Die Größe der intravenös tödlichen Dose wird von der Infusionsgeschwindigkeit stark beeinflußt. Kurz vor oder nach dem Tode enthält das Blut 1—1,7% Harnstoff [Marshall und Davis<sup>15)</sup>]. Über den NH<sub>3</sub>-Gehalt des Blutes nach oraler Harnstoffvergiftung siehe Seite 545, 546 und 547.

**II. Carbaminsäure.** Das Ammonsalz der im freien Zustand unbekannten Carbaminsäure, des Halbamids der Kohlensäure NH<sub>2</sub> · COOH, ist nach der

<sup>1)</sup> E. Heilner, Zeitschr. f. Biol. **52**, 216 (1909).

<sup>2)</sup> N. Janney, Zeitschr. f. physiol. Chemie **76**, 99 (1911/12).

<sup>3)</sup> E. Grafe, Zeitschr. f. physiol. Chemie **86**, 347 (1913).

<sup>4)</sup> L. Lichtwitz, Zeitschr. f. physiol. Chemie **77**, 402 (1912).

<sup>5)</sup> E. Grafe u. K. Turban, Zeitschr. f. physiol. Chemie **83**, 25 (1913).

<sup>6)</sup> W. Völtz, Biochem. Zeitschr. **102**, 141 (1920).

<sup>7)</sup> G. Luck, Journ. of biol. Chem. **13**, 27 (1912).

<sup>8)</sup> E. Grafe, Deutsches Archiv f. klin. Med. **118**, 1 (1916).

<sup>9)</sup> B. Andreini, Annali di Farmacoter. e Chim. 1899, S. 314. Zitiert nach Malys Jahresber. d. Tierchemie **30**, 109 (1900).

<sup>10)</sup> C. Raimondi, Arch. ital. de Biol. **23**, 387 (1900).

<sup>11)</sup> Ph. Limbourg, Archiv f. experim. Pathol. u. Pharmakol. **24**, 342 (1888).

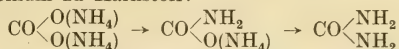
<sup>12)</sup> C. Lammers, Versuche mit Harnstoff an Vögeln und anderen Tieren. Diss. Marburg 1872.

<sup>13)</sup> Ch. E. Quinquaud, Compt. rend. de la Soc. biol. **37**, 424 (1885).

<sup>14)</sup> S. Amberg u. H. F. Helmholtz, Journ. of Pharmacol. and experim. Ther. **6**, 595 (1915).

<sup>15)</sup> E. K. Marshall u. D. H. Davis, Journ. of biol. Chem. **18**, 53 (1914).

Schmiedeberg'schen Theorie ein intermediäres Produkt der Umwandlung des kohlen-sauren Ammonium zu Harnstoff:



In vitro läßt sich das Ammoniumcarbamidat leicht in Harnstoff überführen, z. B. durch Erhitzen unter Druck [Basaroff<sup>1)</sup>] oder durch Elektrolyse [Drechsel<sup>2)</sup>]. Es bildet sich in wässerigen Lösungen von Ammoniak und Kohlensäure und von Ammoniumsalzen und Soda. Beim Stehen sind die Karbaminsäurelösungen wenig haltbar [Drechsel<sup>3)</sup>, Macleod und Hakens<sup>4)</sup>].

Carbaminsäure findet sich in geringen Mengen als normaler Bestandteil des Hundeharnes, reichlicher nach Verfütterung von Kalkhydrat und im Pferdeharn [Abel und Muirhead, Abel und Drechsel<sup>5)</sup>].

Nach älteren Versuchen<sup>6)</sup> sollten Na- und Ca-Carbaminat in höheren Dosen intravenös injiziert (0,6 g pro Kilo) bei Hunden einen durch Ataxie, Somnolenz und starke, oft tödliche Krämpfe gebildeten Symptomenkomplex auslösen. Bei einer Nachprüfung erhielt aber Hawk<sup>7)</sup> selbst auf 2,4 g Natriumcarbaminat pro Kilo Hund intravenös injiziert nur ganz unbedeutende Erscheinungen: die Carbaminsäure ist also für den Organismus indifferent.

Die Umwandlung des Ammoniumcarbamates, dessen Giftwirkungen<sup>8)</sup> sich ohne Zwang aus den in ihm enthaltenen Ammoniummengen erklären lassen, wird bekanntlich in die Leber verlegt (vgl. das Kapitel Ammoniak); man glaubte auch eine Erhöhung der Giftigkeit der carbaminsauren Salze nach experimenteller Leberausschaltung durch Anlegen der Eckschen Fistel beobachten zu können<sup>9)</sup>, doch konnte Hawk<sup>7)</sup> auch diese Ergebnisse nicht bestätigen.

Die Alkyl- und Phenyl-derivate des Harnstoffes wirken in erster Linie narkotisch; betreffs der pharmakologischen Eigenschaften derselben sei deshalb auf das einschlägige Kapitel verwiesen. Nur einige der durch primäre Alkyle substituierten Derivate besitzen noch keine narkotische Wirkung. Methylharnstoff z. B. ist kein Narkoticum [Overton<sup>9)</sup>], die Wirkung desselben ist die gleiche wie die des Harnstoffes, nur sind die Erregungssymptome stärker ausgeprägt und die letalen Dosen für Frosch und Kaninchen etwas kleinere [Andreini<sup>10)</sup>, Lusini u. Cabibbe<sup>11)</sup>, Raimondi<sup>12)</sup>]. Allylharnstoff ist bei Kaninchen (0,1 g pro Kilo subcutan) wirkungslos [Piazza<sup>13)</sup>].

<sup>1)</sup> Vgl. B. Becker, Über die Bildung von Harnstoff aus Ammoniumcarbaminat und über verwandte Reaktionen. Diss. Basel 1912.

<sup>2)</sup> E. Drechsel, Archiv f. Physiol. 1880, S. 550.

<sup>3)</sup> E. Drechsel, Berichte d. Kgl. sächs. Gesellschaft d. Wissensch. zu Leipzig. Mathem.-naturwiss. Classe **27**, 172 (1875).

<sup>4)</sup> J. J. R. Macleod u. H. D. Hakens, Journ. of biol. Chem. **1**, 319 (1905/06).

<sup>5)</sup> J. J. Abel u. A. Muirhead, Archiv f. experim. Pathol. u. Pharmacol. **31**, 15 (1893). — J. J. Abel u. E. Drechsel, Archiv f. Physiol. 1891, S. 236.

<sup>6)</sup> M. Hahn, O. Massen, M. Nencki u. J. Pawlow, Archiv f. experim. Pathol. u. Pharmacol. **32**, 161 (1893). — M. Nencki, J. Pawlow u. J. Zaleski, Archiv f. experim. Pathol. u. Pharmacol. **37**, 27 (1896).

<sup>7)</sup> P. B. Hawk, Amer. Journ. of Physiol. **21**, 259 (1908).

<sup>8)</sup> A. Rovighi u. A. Portioli. Il Morgagni 1899, Nr. 7. — G. Joannowics, Arch. intern. de Pharmacodyn. et de Thé. **12**, 35 (1904). — J. Rothberger u. H. Winterberg, Zeitschr. f. experim. Pathol. u. Ther. **1**, 312 (1905). — L. Backmann, Skand. Archiv f. Physiol. **20**, 5 (1907); Zentralbl. f. Physiol. **26**, 166 (1912) (Wirkung auf Herz und Blutdruck). — F. Lussana, Archivio di fisiol. **11**, 269 (1911) (Wirkung auf Herz und Reflexerregbarkeit).

<sup>9)</sup> E. Overton, Studien über die Narkose. Jena 1901.

<sup>10)</sup> B. Andreini, Annali di Farmacoter. e Chim. 1899, S. 314. Nach Malys Jahresber. d. Tierchemie **30**, 109 (1900).

<sup>11)</sup> Lusini u. Cabibbe, Atti della R. Acad. dei Fisiocritici 1899, S. 23. Nach Malys Jahresber. d. Tierchemie **30**, 109 (1900).

<sup>12)</sup> C. Raimondi, Arch. ital. de Biol. **23**, 387 (1900).

<sup>13)</sup> J. G. Piazza, Zeitschr. f. experim. Pathol. u. Therap. **17**, 318 (1915).



**III. Thioharnstoff und Derivate.** Der in Wasser leicht, in Alkohol sehr schwer lösliche Thioharnstoff,  $\text{CS} \begin{smallmatrix} \text{NH}_2 \\ \text{NH}_2 \end{smallmatrix}$ , ist für den tierischen Organismus von ebenso geringer Giftigkeit wie der Harnstoff. Nach Lange<sup>1)</sup> geht der Thioharnstoff mindestens zum Teil unverändert in den Harn über. Pohl<sup>2)</sup> bestätigte dies Resultat und beobachtete, daß ein kleiner Teil des Thioharnstoffs nach der Verfütterung oder Injektion von mehreren Gramm bei Hunden, Katzen und Kaninchen durch Alkylsynthese in Äthylsulfid ( $\text{C}_2\text{H}_5$ )<sub>2</sub> · S (vielleicht auch in Methylsulfid) übergeht. Das Alkylsulfid wird durch die Lungen in geringen Mengen ausgeschieden und verleiht der Expirationsluft einen ausgesprochenen rettich- oder lauchartigen Geruch, der stunden- und tagelang anhalten kann. Diese Alkylsynthese scheint in den Muskeln vor sich zu gehen, denn nach der intravenösen Injektion tritt der Geruch beim Stehen der zerkleinerten Organe nur im Muskelbrei auf. Zu überlebenden Organen zugesetzter Thioharnstoff geht dagegen nicht in Sulfide über. Die Allgemeinerscheinungen, die der Thioharnstoff bei Fröschen und Kaninchen hervorruft, bestehen in Reflexsteigerung mit schwachen Krämpfen bei ersteren, in langanhaltendem Koma bei letzteren [Raimondi<sup>3)</sup>]. Die Herztätigkeit wird selbst nach großen intravenösen Dosen kaum beeinflusst [Gibbs und Reichert<sup>4)</sup>, Lange], die Atmung wird anfangs erregt.

Die Toxizität der Substanz ist kaum größer als die des Harnstoffes; Kaninchen überstehen eine intravenöse Injektion von 2 g [Lange], Hunde eine solche von 0,5 g pro Kilo [Gibbs und Reichert].

Ein Teil der Derivate des Thioharnstoffs ist wie dieser fast ganz indifferent.

Äthylthioharnstoff,  $\text{CS} \begin{smallmatrix} \text{NH}(\text{C}_2\text{H}_5) \\ \text{NH}_2 \end{smallmatrix}$ , ist in der Menge von 3 g einem Hund injiziert wirkungslos [Lange].

Dimethylthioharnstoff,  $\text{CS} \begin{smallmatrix} \text{NH}(\text{CH}_3) \\ \text{NH}(\text{CH}_3) \end{smallmatrix}$ , macht nach 2 g in die Vene eines Kaninchens injiziert, nur kurze Parese [Lange] und die Toxizität gleicht der des Harnstoffes [Andreini<sup>5)</sup>].

Diphenylthioharnstoff,  $\text{CS} \begin{smallmatrix} \text{NH}(\text{C}_6\text{H}_5) \\ \text{NH}(\text{C}_6\text{H}_5) \end{smallmatrix}$ , kann bei Hunden in großen Mengen verfüttert werden, ohne schädlich zu wirken [Lange]. Katzen sterben auf 1,5 g pro Kilogramm per os; im Blute tritt Methämoglobin auf [Hanzlic und Irvine<sup>6)</sup>].

Eine Zahl anderer substituierter Schwefelharnstoffe fällt aus der Reihe der genannten nahezu ungiftigen Derivate heraus und zeigt eine weit höhere Toxizität und eigenartige, subakut sich einstellende Entzündungserscheinungen seröser Häute. Am charakteristischsten zeigen sich diese Schädigungen bei dem

Allylthioharnstoff oder Thiosinamin,  $\text{CS} \begin{smallmatrix} \text{NH}_2 \\ \text{NH}-\text{CH}_2-\text{CH}=\text{CH}_2 \end{smallmatrix}$ , einer weißen krystallinischen Substanz, die in Wasser schlecht löslich ist.

Thiosinamin beschleunigt in vitro ebenso wie eine Reihe anderer Allylverbindungen (Allylharnstoff, allylessigsäures Natrium, Allylalkohol) die Umwandlung des Kollagens der tierischen Gewebe in Leim. Wird zu wässrigen Suspensionen von kollagenreichem, gepulvertem Hautgewebe Thiosinamin in der Menge von

<sup>1)</sup> K. Lange, Über das Verhalten der Schwefelharnstoffe im tierischen Körper. Diss. Rostock 1892.

<sup>2)</sup> J. Pohl, Archiv f. experim. Pathol. u. Pharmakol. **51**, 341 (1904).

<sup>3)</sup> C. Raimondi, Arch. ital. de Biol. **23**, 387 (1900).

<sup>4)</sup> W. Gibbs u. E. T. Reichert, Archiv f. (Anat. u.) Physiol. 1892, Suppl. 259.

<sup>5)</sup> B. Andreini, Annali di Farmacoter. e Chim. 1899, S. 314. Nach Malys Jahresbericht d. Tierchemie **30**, 109 (1900).

<sup>6)</sup> P. J. Hanzlic u. A. Irvine, Journ. of Pharmac. and exp. Ther. **17**, 349 (1921).

etwa 1% und mehr zugesetzt, so findet sich nach längerem Digerieren der Leimgehalt gegenüber thiosinaminfreien Kontrollen beträchtlich erhöht, besonders wenn zu der Thiosinamin-Haut-Suspension Serum zugegeben wird [Starken-stein<sup>1)</sup>].

Die lokale Reizwirkung des Thiosinamins ist nicht sonderlich ausgesprochen, an der Injektionsstelle entstehen nur schwache Ödeme des Unterhautgewebes [Winternitz<sup>2)</sup>], und sehr große Dosen bewirken nach der Verfütterung geringe Reizerscheinungen der Schleimhaut des Magendarmkanals. Lokale Applikation auf die Hautoberfläche ist ohne Wirkung [Tyrode<sup>3)</sup>]. Die therapeutische Wirkung des Thiosinamins auf Narbengewebe könnte auf der erwähnten Förderung der Kollagenumwandlung in Leim beruhen. Doch sprechen die tierexperimentellen Versuche dagegen, daß Thiosinamin einen Einfluß auf Narbengewebe hat. Denn Sidorenko<sup>4)</sup> und Brandenburg<sup>5)</sup> fanden, daß die Struktur künstlich erzeugter Narben der Haut oder Hornhaut durch subcutane Einspritzungen des Doppelsalzes des Thiosinamins mit Natr. salicylic. (= Fibrolysin) weder makroskopisch noch mikroskopisch verändert wird. Friedberg<sup>6)</sup> spritzte Ratten längere Zeit hindurch Fibrolysin ein; danach besaßen die Sehnenfäden des Schwanzes normale Dehnbarkeit. Auf eine Lockerung des bindegewebigen Stromas bezogen Koenigsfeld und Prausnitz<sup>7)</sup> die ausgesprochene Hemmung des Tumorwachstums geimpfter Mäuse durch subcutane und intraperitoneale Injektionen von Allylsbstanzten, besonders auch des Thiosinamins. Doch bedürfen diese Versuche der Nachprüfung, da Fränkel und Fürer<sup>8)</sup> durch Thiosinamin keine Wachstumshemmung von Mäusetumoren erzielen konnten.

Nach Angaben von Döllken<sup>9)</sup> wird Thiosinamin zum Teil unverändert im Harn wieder gefunden. Wie bei Thioharnstoff wird reichlich Sulfid gebildet [Pohl<sup>10)</sup>].

Frösche zeigen wenige Minuten nach der Injektion von 60—100 mg Lähmungserscheinungen [Lange<sup>11)</sup>, Tyrode, Bellu-Forteleoni<sup>12)</sup>], deren Angriff zentral liegt. Einige Stunden später bildet sich dann ein Ödem der Lymphsäcke aus, das erst nach einigen Tagen seine maximale Ausdehnung erreicht und dann langsam resorbiert wird [Lange]. Ratten, Kaninchen und Hunde fallen nach der Verfütterung von etwa 1 g in tiefe Apathie und Somnolenz, Hunde reagieren auf die Vergiftung, auch wenn sie auf subcutanem oder intravenösem Weg erfolgte, zunächst mit starkem Brechen und Speicheln. Der Tod erfolgt bei ganz intakten Kreislaufverhältnissen infolge von Atmungsstillstand häufig erst am 2. Tage [Tyrode, Lange, Döllken]. Bei Mäusen wird eine schwache narkotische Wirkung beobachtet, auf die bei Dosen über 50 mg klonische und gelegentlich tetanische Krämpfe folgen [Sidorenko].

Die Körpertemperatur wird um einige Grade gesenkt und als Folge des

<sup>1)</sup> E. Starkenstein, Therap. Monatshefte **24**, 68 (1910).

<sup>2)</sup> R. Winternitz, Archiv f. experim. Pathol. u. Pharmakol. **35**, 77 (1895).

<sup>3)</sup> M. V. Tyrode, Arch. intern. de Pharmacodyn. et de Thé. **19**, 195 (1909).

<sup>4)</sup> Siderenko, Deutsche Zeitschr. f. Chir. **110**, 89 (1911).

<sup>5)</sup> W. Brandenburg, Archiv f. klin. Chir. **89**, 253 (1909).

<sup>6)</sup> E. Friedberg, Archiv f. exp. Pathol. u. Pharmok. **89**, 66 (1921).

<sup>7)</sup> H. Koenigsfeld u. C. Prausnitz, Deutsche med. Wochenschr. **39**, 2466 (1913).

<sup>8)</sup> S. Fränkel u. E. Fürer, Wiener klin. Wochenschr. **29**, 323 (1916).

<sup>9)</sup> A. Döllken, Archiv f. experim. Pathol. u. Pharmakol. **38**, 321 (1897).

<sup>10)</sup> J. Pohl, Archiv f. experim. Pathol. u. Pharmakol. **51**, 341 (1904).

<sup>11)</sup> K. Lange, l. c. S. 556.

<sup>12)</sup> N. Bellu-Forteleoni, Gaz. degli Ospedali 1900, S. 758. Nach dem Referat in: Arch. ital. de Biol. **38**, 477 (1902).

toxischen Eiweißzerfalls wird die Harnstoffausfuhr trotz der Nahrungsverweigerung in den folgenden Tagen stark vermehrt [Tyrode]. Bei der Sektion finden sich regelmäßig Lungenödem, Hydrothorax und Hydroperikard [Lange, Döllken, Tyrode], deren Entstehung nicht näher untersucht ist; die Tatsache, daß sich das Auftreten des Pleuraexsudates durch Behandlung mit Calciumsalzen verhindern läßt [Chiari und Januschke<sup>1)</sup>], spricht für eine primäre Schädigung der Blutgefäße jener serösen Häute.

Als letale Dosen werden für Hunde 0,11—0,13 g pro Kilo intravenös injiziert angegeben [Chiari und Januschke], Ratten und Mäuse erliegen Mengen von 50 mg subcutan eingespritzt [Döllken, Sidorenko] (doch findet sich bei Tyrode die viel höhere Dose von 0,7—1 g pro Kilo), Frösche sterben nach ca. 0,5 g pro 100 g [Tyrode].

Die gleiche Wirkung wie Thiosinamin haben:

Acetylthioharnstoff,  $\text{CS} \begin{smallmatrix} \text{NH}(\text{C}_2\text{H}_5\text{O}) \\ \text{NH}_2 \end{smallmatrix}$ , dessen Giftigkeit jedoch hinter der des Thiosinamins zurückbleibt und

Phenylthioharnstoff,  $\text{CS} \begin{smallmatrix} \text{NH}(\text{C}_6\text{H}_5) \\ \text{NH}_2 \end{smallmatrix}$ , das für Kaninchen und Hunde schon in der Menge von 1 g per os tödlich ist [Lange].

Die durch Substitution eines Wasserstoffatoms in der zweiten Amidgruppe des Thiosinamins entstehenden Körper: Allyläthylthioharnstoff,  $\text{CS} \begin{smallmatrix} \text{NH}(\text{C}_3\text{H}_5) \\ \text{NH}(\text{C}_2\text{H}_5) \end{smallmatrix}$  und Allylphenylthioharnstoff besitzen zwar noch eine erhebliche Giftigkeit, aber es fehlt diesen Körpern die exsudative Wirkung: Lungenödem oder Pleuraexsudate werden nicht beobachtet [Lange]. Diallylthioharnstoff ist für Kaninchen ungiftig [Piazza].

Der dem Thiosinamin isomere Propylenthioharnstoff und der ebenfalls isomere Propylenpseudothioharnstoff (mit der Seitenkette am S) sind von durchaus verschiedener Giftigkeit: letzterer tötet Frösche in der Menge von 5 mg injiziert nach heftigen klonischen und tetanischen Krämpfen, deren Ursprung in der Medulla spinalis liegt, unter allgemeiner Lähmung. Auch Warmblüter (letale Dose ca. 0,1 g pro Kilo subcutan) zeigen nach klonisch-tonischen Krämpfen Lähmung, deren Übergreifen auf die Atmung den Tod herbeiführt. Der Propylenthioharnstoff macht zwar im Prinzip dieselben Erscheinungen, doch ist er von viel geringerer Giftigkeit, die ersten Symptome treten bei Fröschen erst nach 0,1, bei Ratten erst nach 0,2 g auf [Döllken].

IV. Kreatin ist als ein Derivat des Imidoharnstoffes oder Guanidins aufzufassen, und zwar ist es die Methylguanidinessigsäure:  $(\text{NH})\text{C} \begin{smallmatrix} \text{NH}_2 \\ \text{N}(\text{CH}_3) \cdot \text{CH}_2 \cdot \text{COOH} \end{smallmatrix}$ . Durch Behandlung mit Säuren ist Kreatin mit Leichtigkeit in sein Anhydrid, das 38 mal stärker basische Kreatinin [Hahn und Barkan<sup>2)</sup>] über-

zuführen:  $(\text{NH})\text{C} \begin{smallmatrix} \text{NH} \text{---} \text{CO} \\ | \\ \text{N}(\text{CH}_3) \cdot \text{CH}_2 \end{smallmatrix}$ . Kreatin, ein Bestandteil vieler Körpergewebe — im quergestreiften Muskel der verschiedenen Warmblüter<sup>3)</sup> ist es z. B. fast regelmäßig in der Menge von 0,45% frischer Substanz, im Blute<sup>4)</sup>

<sup>1)</sup> R. Chiari u. H. Januschke, Archiv f. experim. Pathol. u. Pharmakol. **65**, 120 (1911).

<sup>2)</sup> A. Hahn u. G. Barkan, Zeitschr. f. Biol. **72**, 25, 305 (1920).

<sup>3)</sup> C. A. Pekelharing u. C. J. C. van Hoogenhuyze, Zeitschr. f. physiol. Chemie **64**, 262 (1910). — V. C. Myers u. M. S. Fine, Journ. of biol. Chem. **14**, 9 (1913), **21**, 383, 389 (1915). — J. C. Beker, Zeitschr. f. physiol. Chemie **87**, 21 (1913). — O. Riesser, Zeitschr. f. physiol. Chemie **86**, 415 (1913); **90**, 221 (1914); **120**, 189 (1922); Arch. f. experim. Pathol. u. Pharmakol. **80**, 183 (1917). — V. Scaffidi, Biochem. Zeitschr. **50**, 402 (1913). — L. Baumann, Journ. of biol. Chem. **17**, 15 (1914). — L. Baumann u. H. M. Mines, ibid. **24**, 439 (1916); — W. Denis, ibid. **26**, 379 (1916).

<sup>4)</sup> C. Myers u. H. S. Fine, Journ. of biol. Chem. **20**, 391 (1915). — J. Feigl, Biochem. Zeitschr. **81**, 14, 264 (1917), **84**, 264, 87, 1 (1918); — W. Denis, Journ. of biol. Chem. **35**, 513 (1918) u. a.



von 5—10 mg neben etwa 1—2 mg Kreatinin pro 100 ccm enthalten — wird nach stomachaler und parenteraler Einverleibung nur zum Teil unverändert ausgeschieden, ein weiterer kleiner Teil wird in Kreatinin übergeführt und als solches in den Harn abgegeben [Lefmann<sup>1</sup>), Pekelharing und van Hoogenhuyze<sup>2</sup>), Towless und Voegtlin<sup>3</sup>), Marshall und Davis<sup>4</sup>), Rose und Dimitt<sup>5</sup>), Lyman und Trimby<sup>6</sup>) u. a.]. Doch bleibt die Summe der unverändert ausgeschiedenen und der als Kreatinin wiedererscheinenden Mengen hinter der eingeführten Dose zurück [Czernecki<sup>7</sup>), Myers und Fine<sup>8</sup>]. Kreatin wird also zum Teil im Organismus zersetzt und, wie Schiffer<sup>9</sup>) annimmt, über Methylamin in Methylharnstoff übergeführt. Macleod<sup>10</sup>) sowie Rose und Dimitt fanden keine Harnstoffzunahme nach Kreatin. Der Mensch scheidet nach Myers und Fine<sup>8</sup>) 16—39% des eingegebenen Kreatins in dem Harn aus, nach Neubauer<sup>11</sup>) werden dagegen vom Kreatinin in 12 Stunden 70—100% in den Harn abgegeben [siehe auch Achelis<sup>12</sup>) sowie Lyman und Trimby]. Den Übergang des Kreatins in Kreatinin und seinen Abbau beobachteten Gottlieb und seine Mitarbeiter<sup>13</sup>) auch außerhalb des Körpers bei der Autolyse zahlreicher Organe und bei der Durchströmung der isolierten Leber mit kreatinhaltigem Blut.

Die Allgemeinwirkungen des Kreatins sind wenig untersucht. Frösche zeigen nach der Injektion von wenigen Milligramm eine langanhaltende, sehr erhebliche Besserung ihrer Muskelleistungsfähigkeit (siehe unten), nach 20 mg werden sie dagegen abnorm leicht ermüdbar und es stellt sich ein Zustand von geringer katatonischer Muskelstarre ein. Zentigrammdosen führen zu völliger Muskel lähmung [Kobert<sup>14</sup>), Flury<sup>15</sup>)].

Während Kreatin bei Warmblütern auch nach großen intravenös gegebenen Dosen keine akute Vergiftung verursacht [Meißner<sup>16</sup>), Feltz und Ritter<sup>17</sup>), Gallerani und Lussana<sup>18</sup>)], bewirkt Kreatinin bei Kaninchen (0,2 g pro Kilo und mehr, intravenös) neben Koma Zuckungen, Puls- und Atembeschleunigung [Meißner, Bogossowsky<sup>19</sup>)].

Wird Kreatinpulver auf die freigelegten Hemisphären von Säugetieren oder Vögeln aufgestreut, so erscheinen nach wenigen Minuten schwere Krampf-

<sup>1</sup>) G. Lefmann, Zeitschr. f. physiol. Chemie **57**, 476 (1908).

<sup>2</sup>) C. A. Pekelharing u. C. J. C. van Hoogenhuyze, Zeitschr. f. physiol. Chemie **69**, 395 (1910).

<sup>3</sup>) C. Towless u. C. Voegtlin, Journ. of biol. Chem. **10**, 479 (1912).

<sup>4</sup>) E. K. Marshall u. D. M. Davis, Journ. of Pharmacol. and experim. Therap. **8**, 525 (1916).

<sup>5</sup>) W. C. Rose u. F. W. Dimitt, Journ. of biol. Chem. **26**, 345 (1916).

<sup>6</sup>) J. F. Lyman u. F. C. Trimby, Ibid. **29**, 1 (1917).

<sup>7</sup>) W. Czernecki, Zeitschr. f. physiol. Chemie. **44**, 294 (1905).

<sup>8</sup>) V. C. Myers u. M. S. Fine, Journ. of biolog. Chemie **21**, 377 (1915).

<sup>9</sup>) J. Schiffer, Zeitschr. f. physiol. Chemie **4**, 237 (1880).

<sup>10</sup>) J. J. R. Macleod, Journ. of Physiol. **26**, S. VII (1900/01).

<sup>11</sup>) O. Neubauer, Münch. mediz. Wochenschr. **61**, 857 (1914).

<sup>12</sup>) W. Achelis, Zeitschr. f. physiol. Chemie. **50**, 10 (1906).

<sup>13</sup>) R. Gottlieb u. R. Stangassinger, Zeitschr. f. physiol. Chemie **52**, 1 (1907). — R. Stangassinger, Ibidem **55**, 295 (1908). — R. Gottlieb u. R. Stangassinger, Ibidem **55**, 322 (1908). — A. Rothmann, Ibidem **57**, 131 (1908). — Siehe auch A. H. Rowe, Americ. Journ. of Physiol. **31**, 169 (1912/13).

<sup>14</sup>) K. Kobert, Archiv f. experim. Pathol. u. Pharmacol. **15**, 22 (1882).

<sup>15</sup>) F. Flury, Archiv f. experim. Pathol. u. Pharmacol. **73**, 164 (1913).

<sup>16</sup>) G. Meißner, Zeitschr. f. ration. Medizin, 3. Reihe **26**, 225 (1866).

<sup>17</sup>) V. Feltz u. E. Ritter, De l'urémie expérimentale. Paris 1881.

<sup>18</sup>) G. Gallerani u. F. Lussana, Arch. ital. de Biol. **15**, 396 (1891).

<sup>19</sup>) W. Bogossowsky, Archiv f. (Anat. u.) Physiol. 1872, S. 347.

anfälle, die beim Hund vollkommen epileptischen Anfällen gleichen, sich während der nächsten Stunden sehr häufig spontan wiederholen können und von Koma gefolgt sind [Landois<sup>1)</sup>, Gallerani und Lussana, Bickel<sup>2)</sup>, Blumreich und Zuntz<sup>3)</sup>, Merzbacher<sup>4)</sup>, Maxwell<sup>5)</sup>]. Zweifellos handelt es sich hierbei um eine spezifische Reizwirkung des Kreatins auf die Großhirnrinde, denn auf der einen Seite ist Salzen, Harnstoff oder Harnsäure eine so intensive Krampfwirkung bei lokaler Applikation nicht eigen, und auf der anderen Seite gelingt die Krampferzeugung nur von der Großhirnrinde aus. Wird diese bei Fröschen, die bei Auftragen geringer Kreatinmengen auf die Hemisphären nach einer Übererregbarkeit und initialen kurzen Muskelzuckungen schwere klonische, pikrotoxinartige und dann tonische Streckkrämpfe und schließlich Koma zeigen, entfernt, so ist Kreatin wirkungslos [Lapinsky<sup>6)</sup>], und ebenso fehlen die Kreatinkrämpfe, wenn das Pulver auf die freigelegte Rückenmarkssubstanz gebracht wird [Lapinsky, Landois]. Nach Lussana<sup>7)</sup> tritt bei Schildkröten, deren Gefäße mit 0,3—1% Kreatin enthaltender Ringerlösung durchströmt werden, eine ausgesprochene Reflexübererregbarkeit auf. Kreatinin wirkt etwa gleich.

Auf das isolierte, mit Lockescher Lösung gespeiste Kaninchenherz wirkt ein Zusatz von geringen Mengen Kreatin ausgesprochen fördernd ein: die Schlaghöhe wird durch eine 1proz. Lösung nach wenigen Minuten fast verdoppelt, durch eine 0,16proz. Lösung um rund  $\frac{1}{4}$  vermehrt, während die Schlagfrequenz nicht zunimmt. Gelegentlich treten, infolge Verminderung der Reizbarkeit des Herzens bei hohen Kreatinkonzentrationen Arrhythmien auf [Backmann<sup>8)</sup>]. Als sekundäre Folge der positiv inotropen Herzwirkung wird der Blutdruck des Kaninchens durch intravenöse Injektionen von 0,3—0,13 g für lange Zeit um geringe Werte gesteigert [Backmann<sup>9)</sup>]. Die Blutgefäße scheinen an dieser Drucksteigerung nicht beteiligt zu sein, denn Kobert<sup>10)</sup> beobachtete bei Durchströmung der überlebenden Hundebeine mit 0,1 pro Mille Kreatin keine Gefäßkonstriktion, sondern eine geringe Zunahme der Mengen der durchströmenden Flüssigkeit. Ishikawa<sup>11)</sup> fand 0,2proz. Kreatin- und 0,1proz. neutralisierte Kreatininlösung unwirksam. Die Coronargefäße reagieren auf Kreatineinwirkung mit Erweiterung [Backmann<sup>8)</sup>]. Bei Schildkröten wird durch Kreatinzusatz zu der durchströmenden Salzlösung die Herzstätigkeit häufig angeregt und der Blutdruck gesteigert [Lussana<sup>7)</sup>].

Der Frosch zeigt, wie erwähnt, nach der Kreatinvergiftung Symptome, die auf eine Störung der Muskeltätigkeit hinweisen. Ehe die schädigende Wirkung des Kreatins zum Durchbruch kommt, stellt sich ein Stadium ein, in dem die Muskeltätigkeit sehr gefördert wird [Kobert<sup>12)</sup>]. Nach Dreser<sup>13)</sup> wird bei kreatinvergifteten Fröschen (5—8 mg) das Arbeitsmaximum des Gastrocnemius beträchtlich gesteigert, so z. B. von 5040 auf 6880  $p \times h$ . Auch die absolute

<sup>1)</sup> Landois, Die Urämie 1890. — Deutsche mediz. Wochenschr. **13**, 685 (1887).

<sup>2)</sup> A. Bickel, Archiv f. d. ges. Physiol. **72**, 190 (1898).

<sup>3)</sup> L. Blumreich u. L. Zuntz, Archiv f. (Anat. u.) Physiol. 1901, Suppl. 266.

<sup>4)</sup> L. Merzbacher, Archiv f. d. ges. Physiol. **96**, 572 (1903).

<sup>5)</sup> S. S. Maxwell, Journ. of biol. Chemie **2**, 183 (1906/07), **3**, 21 (1907).

<sup>6)</sup> M. Lapinsky, Archiv f. d. ges. Physiol. **74**, 47 (1899).

<sup>7)</sup> F. Lussana, Archivio di Fisiol. **11**, 269 (1913).

<sup>8)</sup> E. L. Backmann, Skand. Archiv f. Physiol. **20**, 5 (1907).

<sup>9)</sup> E. L. Backmann, Zentralbl. f. Physiol. **26**, 166 (1912).

<sup>10)</sup> R. Kobert, Archiv f. experim. Pathol. u. Pharmakol. **22**, 77 (1887).

<sup>11)</sup> H. Ishikawa, Zeitschr. f. allg. Physiol. **6**, 223 (1914).

<sup>12)</sup> R. Kobert, Archiv f. experim. Pathol. u. Pharmakol. **15**, 22 (1882).

<sup>13)</sup> H. Dreser, Archiv f. experim. Pathol. u. Pharmakol. **27**, 50 (1890).

Leistungsfähigkeit wird vermehrt, so daß der Muskel eines kreatinvergifteten Frosches ein vorher nicht mehr bewältigtes Gewicht zu heben imstande ist (Beispiel: vorher Grenze zwischen 800 und 850 g, 3 Stunden nach 8 mg Kreatin: Grenze über 1000 g). — Im Zusammenhang mit der fördernden Wirkung des Kreatins auf den Skelettmuskel sei darauf hingewiesen, daß dessen Kreatininhalt mit dem Muskeltonus parallel zu gehen scheint: bei Tonussteigerung findet sich oft viel, bei Atonie wenig Kreatinin<sup>1)</sup>.

Der Gaswechsel ausgeschnittener Frostmuskeln wird durch Kreatin vermehrt [Thunberg<sup>2)</sup>]. Nach Weichardt und Schwenck<sup>3)</sup> entgiftet Kreatin die aus Muskeln gewonnenen Ermüdungstoxine.

Die tödlichen Dosen liegen für Kreatin und Kreatinin sehr hoch. Meerschweinchen überleben die intraperitoneale Injektion von 2 g der Substanzen (in Öl verrieben). Bei langsamer intravenöser Infusion von Kreatinin treten bei Meerschweinchen schwere Erscheinungen auf, wenn die Kreatininkonzentration im Blute etwa 0,05% überschreitet [Wehmer<sup>4)</sup>].

## D. Aminosäuren.

**Aminosäuren.** Unter Aminosäuren verstehen wir Säuren, bei denen ein an einem C-Atom befindlicher Wasserstoff durch eine Aminogruppe substituiert ist; sie sind amphoterer Natur und bilden sowohl mit starken Säuren als mit starken Basen Salze, d. h. sie besitzen zugleich basische und saure Eigenschaften. Da diese z. T. nicht gleich stark entwickelt sind, reagieren manche Aminosäurelösungen basisch oder sauer. Fast ausnahmslos ist aber der Basen- und Säurecharakter sehr schwach.

Die Aminosäuren sind für den tierischen Organismus zwar fast völlig ungiftig, nach neueren Versuchen für die Funktion einiger Organe aber nicht vollständig indifferent.

(Über Resorption und Schicksal der Aminosäuren sei auf die einschlägigen physiologisch-chemischen Werke verwiesen.)

Im Gegensatz zu Aminen und Amiden dringen die Aminosäuren in die tierischen Zellen [rote Blutkörperchen: Gryns<sup>5)</sup>, Hedin<sup>6)</sup>, Costantino<sup>7)</sup>, Kozawa<sup>8)</sup>; Frostmuskeln: Overton<sup>9)</sup>; Paramäcien: Bichniewicz<sup>10)</sup>] gar nicht oder nur sehr langsam ein.

Einige Aminosäuren wirken auf Vibrionen chemotaktisch positiv [Pringsheim<sup>11)</sup>].

Wie erwähnt, ist die Giftigkeit der Aminosäuren für die tierischen Organismen, speziell auch für die Säugetiere sehr gering. So finden sich in der Literatur folgende als Beispiele herausgegriffene Daten: Glykokoll wird in der Menge

<sup>1)</sup> C. A. Pikelharing u. C. J. C. van Hoogenhuyze, Zeitschr. f. physiol. Chemie **64**, 262 (1910). — Jansma, Zeitschr. f. Biol. **47**, 376 (1914). — O. Riesser, Arch. f. experim. Path. u. Pharmak. **80**, 183 (1917). — J. G. Dusser de Barenne u. D. G. Cohen Tervaert, Arch. f. d. ges. Physiol. **195**, 370 (1922), u. a.

<sup>2)</sup> T. Thunberg, Zentralbl. f. Physiol. **25**, 915 (1911).

<sup>3)</sup> W. Weichardt u. E. Schwenck, Zeitschr. f. physiol. Chem. **83**, 381 (1913).

<sup>4)</sup> M. Wehmer, Versuche über die Giftigkeit des Kreatins und die Rolle dieser Körper bei der Urämie. Ungedruckte Dissert. Rostock 1920.

<sup>5)</sup> G. Gryns, Archiv f. d. ges. Physiol. **63**, 86 (1896).

<sup>6)</sup> S. G. Hedin, Archiv f. d. ges. Physiol. **68**, 229 (1897).

<sup>7)</sup> A. Costantino, Biochem. Zeitschr. **55**, 411 (1913).

<sup>8)</sup> S. Kozawa, Biochem. Zeitschr. **60**, 231 (1914).

<sup>9)</sup> E. Overton, Zeitschr. f. physikal. Chemie **22**, 189 (1897).

<sup>10)</sup> S. Bichniewicz, Zeitschr. f. allg. Physiol. **15**, 133 (1913).

<sup>11)</sup> H. u. E. G. Pringsheim, Zeitschr. f. physiol. Chemie **97**, 176 (1916).



von 1,4 g pro Kilo einem Kaninchen intravenös injiziert ohne alle Symptome vertragen, ebenso Alanin 1—2 g pro Kilo [Stolte<sup>1)</sup>, Lussana<sup>2)</sup>]. Hunde erhielten bis zu 20 g Alanin subcutan [Embden<sup>3)</sup>] und Kaninchen bis zu 30 g Alanin per os [Neuberg<sup>4)</sup>], ohne zu erkranken. Nach Abderhalden und Weil<sup>5)</sup> lassen sich durch Vorbehandlung und Reinjektion von Glykokoll, Glycylglycin und höheren Polypeptiden bis zum Oktaglycylglycin bei Meer-schweinchen keine anaphylaktischen Schockwirkungen auslösen. Nach intra-peritonealer Injektion des Hepta- und Oktapeptids trat Haarausfall am Rücken ein, wahrscheinlich als Folge einer Schädigung sympathischer Nerven in der Bauchhöhle.

Wie Harnstoff und Kreatin begünstigen die Aminosäuren die Tätigkeit isolierter Kaltblüterherzen. Lussana<sup>6)</sup> 7) beobachtete, daß einige Aminosäuren überlebende Schildkrötenherzen, die der Erschöpfung nahe waren, wieder zu erneuter kräftiger Tätigkeit anregen können, ebenso wie es bei Ersatz der die Herzen speisenden Salzlösung durch Serum der Fall ist. Alanin äußert diese restituierende Wirkung noch in der Konzentration 1 : 1000, auch Glykokoll, Leucin, Asparaginsäure und Phenylalanin sind in dieser oder in etwas stärkerer Konzentration stark wirksam. Tyrosin vermag sogar noch in der Konzentration 1 : 5000 eine Erholung der Herztätigkeit herbeizuführen. Die Deutung dieser Befunde steht noch aus. Clark<sup>8)</sup>, der die gleichen Erscheinungen am Froschherzen bei Zugabe von Glykokollnatrium beobachtete, hält eine Bindung des Glykokolls mit CO<sub>2</sub> und Calcium, wie sie Siegfried<sup>9)</sup> beschreibt, zu einer leicht dissoziierenden Verbindung und eine dadurch verursachte Erhöhung der Ionisation des Ca der Salzlösung für möglich.

Die Tätigkeit des nicht erschöpften Kaltblüterherzens wird nach Lussana<sup>6)</sup> durch Alanin (2%) nur insofern beeinflusst, als die Erregbarkeit der Muskulatur absinkt, Glykokoll führt dagegen in einer dieser 2proz. Alaninlösung isosmotischen Konzentration zu fortschreitender Pulsverlangsamung und nach 10—20 Minuten zu diastolischem Stillstand. Von etwa gleicher Giftigkeit für isolierte Froschherzen sind einige Polypeptide [Diglycylglycin, d-1-Alanylglycin, Glycyl-d-1-Alanin, Glycyl-1-Tyrosin<sup>10)</sup>]. Auf das überlebende Kaninchenherz äußert Glykokoll und Alanin (10/100) nach Neukirch und Rona<sup>11)</sup> keine fördernde Wirkung.

Weiter fand Lussana<sup>12)</sup>, daß einige Aminosäuren (Glykokoll, Alanin) in 1/4—1 proz. Konzentration durch die Aorta von Schildkröten und Fröschen geleitet, zu einer fast momentanen Unterbrechung der spinalen Reflexe führen; auf elektrische Reizung der Beinhaut erfolgt keine reflektorische Muskelkontraktion mehr. Diese Reflexunterbrechung ist reversibel und sie schwindet bald nach erneuter Durchleitung der ursprünglichen Salzlösung. Der Angriffspunkt der Lähmung ist in das Rückenmark zu legen, denn die Kontraktionen des

<sup>1)</sup> K. Stolte, Beiträge z. chem. Physiol. u. Pathol. **5**, 15 (1904).

<sup>2)</sup> F. Lussana, Archivio di Fisiol. **11**, 269 (1913).

<sup>3)</sup> G. Embden, Beiträge z. chem. Physiol. u. Pathol. **5**, 507 (1904).

<sup>4)</sup> C. Neuberg u. L. Langstein, Archiv f. (Anat. u.) Physiol. 1903 Suppl. 514.

<sup>5)</sup> E. Abderhalden und A. Weil, Zeitschr. f. physiol. Chemie **109**, 289 (1920).

<sup>6)</sup> F. Lussana, Arch. intern. de Physiol. **9**, 393 (1910); Arch. di Fisiol. **8**, 467 (1910); Arch. intern. de Physiol. **12**, 142 (1912).

<sup>7)</sup> Vgl. auch Hasegawa, Arch. intern. de Physiol. **12**, 79 (1912).

<sup>8)</sup> A. J. Clark, Journ. of Physiol. **47**, 66 (1913).

<sup>9)</sup> M. Siegfried, Zeitschr. f. physiol. Chemie **44**, 85 (1905).

<sup>10)</sup> F. Lussana, Arch. di Fisiol. **6**, 1 (1909).

<sup>11)</sup> P. Neukirch u. P. Rona, Archiv f. d. ges. Physiol. **148**, 285 (1912).

<sup>12)</sup> F. Lussana, Arch. di Fisiol. **10**, 345 (1912).

direkt gereizten Muskels sind nur sehr wenig gestört und Strychnin wirkt auf die Lähmung antagonistisch ebenso wie die Aminosäuren sich als Antagonisten der Strychninwirkung erwiesen.

Die Lähmung des Rückenmarkes wird auch nach subcutaner Injektion von Alanin und Glykokoll bei Schildkröten und Fröschen erzielt, und zwar bewirkt 0,4 g Alanin pro 100 g Frosch eben noch völlige Lähmung [Lussana<sup>1)</sup>]. Bei Warmblütern (Kaninchen) fehlt die Reflexverminderung [Lussana<sup>1)</sup>], ebenso wie die Herzförderung. Auch die Tätigkeit des überlebenden Säugetierdarmes wird durch Zusatz von Aminosäuren nicht gefördert [Rona und Neukirch<sup>2)</sup>, Guggenheim und Löffler<sup>3)</sup>].

Bei der Einwirkung schwacher Konzentrationen von Glykokoll, Alanin oder Leucin auf das isolierte Nervmuskelpräparat des Frosches beobachtete Okushima<sup>4)</sup> eine Erhöhung der indirekt erregten Muskelzuckungen. Höhere Konzentrationen, über 1% Glykokoll, über 0,1% Alanin und Leucin wirken dagegen schädigend.

Auf Störungen des Stoffwechsels schon durch kleine Gaben weisen Versuche von Krehl<sup>5)</sup> hin, der bei Kaninchen und Meerschweinchen durch Leucin, Asparaginsäure und Glykokoll (0,3—0,4 g subcutan) mäßig hohes Fieber erzeugen konnte; eine primäre Steigerung der Verbrennungen kommt nicht in Frage, da Lussana<sup>6)</sup> eine Herabsetzung des Sauerstoffverbrauches von isoliertem Warmblütergewebe nach Zugabe geringer Aminosäurenmengen (z. B. 0,7 pro Mille Glykokoll) beobachtete.

<sup>1)</sup> F. Lussana, Arch. di Fisiol. **11**, 269 (1913).

<sup>2)</sup> P. Rona u. P. Neukirch, Archiv f. d. ges. Physiol. **148**, 273 (1912).

<sup>3)</sup> M. Guggenheim u. W. Löffler, Biochem. Zeitschr. **72**, 303 (1915).

<sup>4)</sup> K. Okushima, Act. schol. med. Kioto **3**, 261 (1919).

<sup>5)</sup> L. Krehl, Archiv f. experim. Pathol. u. Pharmakol. **35**, 222 (1895).

<sup>6)</sup> F. Lussana, Arch. di Fisiol. **6**, 269 (1909).

# Quartäre Ammoniumverbindungen und Körper mit verwandter Wirkung (ausschließlich Muscarin und quartäre Farbstoffammoniumbasen).

Von

Paul Trendelenburg-Rostock i. M.

Mit 15 Textabbildungen.

1. Einleitung S. 564. — 2. Tetraalkylammoniumbasen S. 569. — 3. Cholinreihe S. 578. — 4. Neurinreihe S. 605. — 5. Betainreihe S. 611. — 6. Diammoniumbasen S. 614. — 7. Alkaloidalkylate; Pyrazolon- und Azolalkylate S. 616. — 8. Metallammoniakverbindungen (Ammine) S. 630. — 9. Phosphonium-, Arsonium-, Stibonium-, Jodonium- und Sulfoniumverbindungen S. 636.

## 1. Einleitung.

Quartäre Ammoniumverbindungen, d. h. Ammoniumhydroxydverbindungen, in denen 4 Valenzen des Stickstoffs an C-Atome gebunden sind, entstehen bei der additiven Vereinigung von tertiären Aminen mit Halogenalkylen. So bilden sich z. B. bei der Reaktion von Alkyljodiden, die meist zur Synthese der quartären Ammoniumbasen verwendet werden, mit Trialkylaminen unter Übergang des Stickstoffes aus der 3wertigen in die 5wertige Form die Tetraalkylammoniumjodide  $[(\text{CH}_3)_3 = \text{N} + \text{CH}_3\text{J} \rightarrow (\text{CH}_3)_4 \equiv \text{N} - \text{J}]$ , aus denen sich durch Behandlung mit feuchtem Silberoxyd leicht die zugehörigen Basen gewinnen lassen. Durch eine analoge Reaktion werden aus den tertiären Verbindungen, in denen der Stickstoff Glied eines Ringsystemes ist, also aus vielen Alkaloiden, quartäre Körper mit 5wertigem Stickstoff gewonnen.

Durch die völlige, unter Freiwerden von 2 neuen Valenzen sich vollziehende Alkylierung des Ammoniaks entstehen stark dissoziierte Basen. Die quartären Ammoniumbasen reagieren in wässriger Lösung viel stärker alkalisch als Ammoniumhydroxyd und die Amine, sie leiten den elektrischen Strom nahezu ebenso stark oder sogar stärker als Kalium- oder Natriumhydroxydlösungen. Die elektrische Leitfähigkeit beträgt nach Bredig<sup>1)</sup> für Tetramethylammoniumhydroxyd und für Trimethylvinylammoniumhydroxyd [bei  $v$  (Verdünnung des Molekulargewichtes in Litern) = 256] 213 resp. 209. Daher ist die Wirkung der quartären Ammoniumbasen, soweit sie eine unspezifische Nebenwirkung der abdissoziierten Hydroxylionen ist, der Wirkung äquimolekularer Mengen von Ammoniak und Aminen überlegen. So fanden Fühner und Neubauer<sup>2)</sup>, daß die hämolytische Kraft einer quartären Base die des zugehörigen tertiären Amins weit übertrifft: Trimethylamin, das in der Lösung  $v = 32$  eine elek-

<sup>1)</sup> G. Bredig, Zeitschr. f. physikal. Chemie **13**, 289 (1894).

<sup>2)</sup> H. Fühner u. E. Neubauer, Archiv f. experim. Pathol. u. Pharmakol. **56**, 333 (1907).



trische Leitfähigkeit von 10,2 hat, zeigte als hämolytischen Grenzwert die Konzentration von 0,085 Moler pro Liter, während Tetramethylammoniumhydroxyd, dessen Leitfähigkeit in gleicher Konzentration ( $v = 32$ ) 208,0 beträgt, schon in der Konzentration von 0,006 Molen pro Liter hämolysierte.

Im Gegensatz zu den meist gut lipoidlöslichen tertiären Aminen sind die quartären Basen in Alkohol schlecht, in Äther meist gar nicht löslich, während die Wasserlöslichkeit durchweg eine gute ist. Vielleicht hängt die grundlegende Verschiebung der Affinitäten der quartären Verbindungen zu den Zellelementen des Organismus mit dieser Änderung der Lipoidlöslichkeit zusammen.

Eine Folge der Abnahme des Teilungskoeffizienten Lipoid: Wasser ist, daß die quartären Basen in die unversehrten Zellen nicht oder nur sehr schwer eindringen, während die Zellen für Ammoniak und für die Amine leicht permeabel sind [Overton<sup>1)</sup>, Harvey<sup>2)</sup>].

Beim pharmakologischen Vergleich der quartären Ammoniumverbindungen mit den  $\text{NH}_4$ -Salzen und den Aminen zeigt sich, daß die für die letzteren typische Wirkung auf das Zentralnervensystem verringert oder ganz aufgehoben ist. Dieser Verlust an zentralnervöser Wirksamkeit tritt besonders bei der Alkylierung einiger Alkaloide sinnfällig in Erscheinung. Schon Stahlschmidt beobachtete dies 1859 bei der ersten Prüfung eines quartären Alkaloides, des Strychninmethyلاتes, und in der Folge ließ sich das analoge Verhalten bei den meisten Alkaloiden, z. B. Morphin, Apomorphin, Atropin, Thebain feststellen. Zweitens tritt mit der Alkylierung eine Affinität zu den peripheren Endigungen der motorischen Nerven auf, die sich meist in curarinartiger Lähmung, gelegentlich aber auch in physostigminartiger Erregung äußert. Die curarinartige Wirkung quartärer Verbindungen scheint von der starken Basizität der quartären Ammoniumverbindungen abhängig zu sein, wie zuerst H. Meyer<sup>3)</sup> und Fühner<sup>4)</sup> betonten. Denn sie findet sich nicht nur bei den Ammoniumbasen, sondern ebenso auch bei jenen Metalloiden, die durch völlige Alkylierung unter Neuauftreten von Valenzen Metallcharakter gewinnen und starke Basen bilden (quartäre Verbindungen des Arsens, Phosphors usw.). So zeigen nach Bredig in der Lösung  $v = 256$  als Leitfähigkeitswert:

Tetramethylammoniumhydroxyd:	213,
Tetramethylphosphoniumhydroxyd:	208,
Tetramethylarsoniumhydroxyd:	204,
Tetramethylstiboniumhydroxyd:	171,
Dimethyläthylsulfoniumhydroxyd:	207.

Die quartären Ammoniumbasen, die infolge bestimmter Substitutionen an Basizität einbüßen, verlieren auch an Intensität der curarinartigen Wirkung, und solche quartäre Basen, die durch „innere Salzbildung“ ihren basischen Charakter nahezu vollkommen eingebüßt haben (Betaine), sind ohne Curarinwirkung.

Aber die Basizität ist nur eine Vorbedingung zum Zustandekommen einer curarinartigen Wirkung. Denn während Tetramethylammoniumchlorid noch in der Konzentration von 0,005% isolierte Froschmuskeln völlig lähmt, sinkt die curarinisierende Kraft des Tetraäthylammoniumchlorids, dessen Base eine nur wenig geringere Leitfähigkeit zeigt, so stark, daß erst 0,125proz. Lösungen

<sup>1)</sup> E. Overton, Zeitschr. f. physikal. Chemie **22**, 189 (1897); Studien über die Narkose. Jena (1901).

<sup>2)</sup> E. N. Harvey, Journ. of experim. Zool. **10**, 507 (1911); Amer. Journ. of Physiol. **31**, 335 (1912/13); Internat. Zeitschr. f. physik.-chem. Biol. **1**, 463 (1914).

<sup>3)</sup> H. Meyer, Ergebnisse der Physiologie **1**, II, 197 (1902).

<sup>4)</sup> H. Fühner, Archiv f. experim. Pathol. u. Pharmakol. **58**, 1 (1907).

den Froschmuskel völlig lähmen können [Boehm]. Diese Tatsache spricht gegen die Ansicht Fränkels<sup>1)</sup>, „daß die lähmende Wirkung auf die Endplatten der motorischen Nerven verursacht wird, nicht etwa durch eine bestimmte elementare Zusammensetzung oder durch die Gegenwart bestimmter Radikale oder durch bestimmte, als Zentrum für eine räumliche Anordnung dienende Elemente, sondern sie ist lediglich abhängig von dem Manifestwerden zweier potentieller Valenzen, die den an ihnen gebundenen Radikalen eine ganz bestimmte differente Orientierung im Raume geben ...“ Nach der Fränkelschen Theorie müßten auch die ihrer Basizität verlustig gegangenen Ammoniumbasen (Betaine!) curarinartige Wirkung zeigen, auch läßt sie die Tatsache außer acht, daß die Gegenwart bestimmter Radikale (Methyle oder Äthyle) von sehr wesentlicher Bedeutung ist.

Die curarinartige Wirkung der quartären Alkylammoniumverbindungen gilt nicht nur für die motorischen Nervenendigungen, sondern diese Körper beeinflussen auch andere Organe nach Art des Curarins. So wird die Nicotinwirkung auf Blutegehmuskeln durch Tetramethylammoniumchlorid ebenso wie durch Curarin antagonistisch beeinflusst [Fühner<sup>2)</sup>].

Aber die Identität ist keine vollkommene. Denn unter einer großen Reihe von Alkylammoniumbasen fand H. Meyer<sup>3)</sup> keine Körper (abgesehen von den an anderer Stelle besprochenen Cotarninverbindungen), die an der Vogel- und Reptilieniris eine der Curarinwirkung gleichende Wirkung auslösen konnten. Niemals stellte sich die für Curarin typische Lähmung des Oculomotorius der Vogel- oder Reptilieniris, die zu starker Mydriasis führt, ein, sondern die Substanzen bewirkten entweder eine Erregung der Oculomotoriusenden oder sie waren ganz wirkungslos.

Bei der recht großen Zahl pharmakologisch bisher untersuchter Alkylammoniumverbindungen könnte es aussichtsreich erscheinen, die Änderungen der Konstitution der Moleküle in nähere Beziehung zu ihrer Wirkungsintensität, gemessen am Grad ihrer curarinartigen Wirkung, zu setzen. Die bisher erhaltenen Ergebnisse lassen sich in wenigen Sätzen im wesentlichen zusammenfassen. Das Tetramethylammoniumchlorid ist eine der kräftigsten curarinartig wirkenden quartären Ammoniumverbindungen. Durch den Ersatz eines Methyls durch ein Äthyl und die höheren homologen Alkyle erfährt die curarinartige Wirkung zunächst eine Abschwächung, vom Propylderivat ab dagegen eine Verstärkung, so daß die Oktylverbindung etwa doppelt so wirksam ist wie das Tetramethylammoniumsalz.

Die Tetraäthylverbindung ist der Tetramethylverbindung unterlegen; durch den Ersatz eines Äthyls durch höhere Homologe gewinnt die Wirkungsstärke. Die Tetrapropylverbindung steht zwischen der Tetramethyl- und der Tetraäthylverbindung [Boehm<sup>4)</sup>, Peiser<sup>5)</sup>, Külz<sup>6)</sup>].

Der Ersatz eines Methyls durch eine aliphatische Kette, in der ein alkoholisches Hydroxyl enthalten ist (Choline), führt zu einer starken Abschwächung, ja nahezu zur Aufhebung der Wirkung. Enthält die aliphatische Kette doppelte Bindungen, so bleibt die Wirksamkeit eine hohe (Neurin) oder sie steigt, wie bei der Valerylbase, sogar nicht unerheblich an. Eine dreifache Bindung in der

<sup>1)</sup> S. Fränkel, *Ergebnisse der Physiologie* 3, I, 290 (1904).

<sup>2)</sup> H. Fühner, *Archiv f. d. ges. Physiol.* 129, 107 (1909).

<sup>3)</sup> H. Meyer, *Archiv f. experim. Pathol. u. Pharmakol.* 32, 101 (1893).

<sup>4)</sup> R. Boehm, *Archiv f. experim. Pathol. u. Pharmakol.* 63, 177 (1910).

<sup>5)</sup> F. Peiser, *Pharmakologische Untersuchungen über die Wirkung von Tetramethyl-, -äthyl- und -propylammoniumsalzen*. Dissert. Königsberg 1920 (nicht gedruckt).

<sup>6)</sup> F. Külz, *Arch. f. d. ges. Physiol.* 195, 623 (1922).

Seitenkette ist der Doppelbindung noch überlegen [Acetenylbase, H. Meyer und E. Schmidt<sup>1)</sup>].

Tabelle über die Stärke der curarinartigen Wirkung verschiedener quartärer Ammoniumverbindungen auf isolierte Esculentenmuskeln<sup>2)</sup>.

Substanz:	Grenzkonzentration, in der eine maximale Wirkung nicht mehr zu erzielen ist:
Curarin . . . . .	0,00001% [Boehm],
Tetramethylammoniumchlorid . . . . .	0,005% „
Tetraäthylammoniumchlorid . . . . .	0,125% „
Trimethyläthylammoniumchlorid . . . . .	0,015% „
Neurinchlorid . . . . .	0,012% „
Cholinchlorid . . . . .	0,35% „
Trimethylvalerylammoniumchlorid . . . . .	0,001% „
Strychninmethylbromid . . . . .	0,001% [Trendelenburg <sup>3)</sup> ],
Atropinmethylbromid . . . . .	0,002% „
Hordeinmethylbromid . . . . .	0,0002% „
Morphinäthylbromid . . . . .	über 0,5% „
Nicotindithyljodid . . . . .	über 0,1% „
Trimethylsulfoniumjodid . . . . .	0,0075% „

Zahlreiche Angaben über die Beziehung der Konstitution zur Giftigkeit liegen für Substanzen der Cholinreihe vor [Hunt und Taveau<sup>4)</sup>]. Doch ist unbekannt, ob die Giftigkeit Folge einer curarinartigen Lähmung ist. Bei dem Ersatz eines Alkyles durch einen aromatischen Rest wird zum Teil (wie bei dem Trimethylphenylammoniumhydroxyd) die Giftigkeit, die wohl als Ausdruck der curarinartigen Lähmung aufgefaßt werden darf, gesteigert, andere Derivate (das Toly- und besonders das Benzylderivat) sind dagegen von schwächerer lähmender Wirksamkeit [Hildebrandt<sup>5)</sup>].

Unter den Ammoniumverbindungen, bei denen der quartär gebundene Stickstoff Glied eines Ringes ist, finden sich nur wenige kräftig nach Art des Curarin wirkende Körper. Methylpyridiniumchlorid ist, wie auch die meisten Alkaloidalkylate (Nicotin-, Morphin-, Veratrinalkylate) von recht geringer Wirksamkeit auf die motorischen Nervenenden, doch einige quartäre Alkaloidalkylate nähern sich in der Wirkungsstärke dem Tetramethylammoniumhydroxyd (quartäre Delphinin-, Strychninverbindungen). (Vergleiche die Tabelle.)

Die dem Cholin resp. dem Neurin entsprechende Oxäthyl- und Vinylpyridiniumbase verhält sich nach Coppola<sup>6)</sup> wie jene: die Oxäthylbase ist von geringer, die Vinylbase von starker lähmender Wirkung.

Die durch asymmetrische Stellung des Stickstoffatoms von Alkaloidalkylaten zustande kommenden stereoisomeren  $\alpha$ - und  $\beta$ -Körper wirken nach Hildebrandt<sup>7)</sup> und Laidlaw<sup>8)</sup> verschieden stark. Sowohl bei den Methyl-

<sup>1)</sup> H. Meyer u. E. Schmidt, Annalen d. Chemie u. Pharmazie **337**, 37 (1904); Archiv d. Pharmazie **242**, 705 (1904).

<sup>2)</sup> Siehe auch weitere Angaben bei Peiser und bei Külz, l. c.

<sup>3)</sup> Nicht publizierte Versuche. Verwendet wurde das isolierte Ischiadicus-Gastrocnemiuspräparat; Beobachtungszeit: 24 Stunden, Jahreszeit: Frühling.

<sup>4)</sup> Reid Hunt u. R. de M. Taveau, The effects of a number of derivatives of choline and analogous compounds on the blood-pressure. Publ. Health and Marine-Hosp. Service of the United States. Washington. Bulletin Nr. 73 (1911); Journ. of Pharmacol. and exp. Therap. **1**, 303 (1909/10).

<sup>5)</sup> H. Hildebrandt, Beiträge z. chem. Physiol. u. Pathol. **9**, 470 (1907).

<sup>6)</sup> F. Coppola, Gazz. chim. ital. **15**, 330 (1885).

<sup>7)</sup> H. Hildebrandt, Archiv f. experim. Pathol. u. Pharmakol. **53**, 76 (1905).

<sup>8)</sup> P. P. Laidlaw, Journ. of Physiol. **4**, 461 (1913).



Canadin- wie bei den Alkyl-Coniinkörpern ist die  $\beta$ -Verbindung die stärker wirksame.

Eine fast ebenso allgemeine Eigenschaft der quartären Ammoniumverbindungen wie die lähmende Wirkung auf die motorischen Nervenendigungen ist weiter die Wirkung auf das autonome System. Inwieweit diese Wirkung auch den völlig alkylierten Phosphor-, Arsen- und Antimonverbindungen zukommt, läßt sich aus den spärlichen Angaben nicht sicher entscheiden; Tetramethylsulfoniumjodid besitzt sie (Versuche am Frosch) nicht.

Der Angriffspunkt liegt zum Teil in den postganglionären Endigungen der autonomen parasympathischen Fasern. Häufig unterdrückt Atropin die Reizwirkung glatt, während Nicotin sie nicht beeinflusst: die Wirkung ist eine muscarinartige. Wie von Dale<sup>1)</sup> festgestellt wurde, besitzen viele quartäre Ammoniumverbindungen neben diesem muscarinartigen Angriff eine nicotinartige, erst erregende, dann lähmende Wirkung auf die Ganglienapparate des autonomen Systems. Nur bei wenigen Substanzen werden diese Wirkungen isoliert in fast reiner Form beobachtet; die reinste muscarinartige Wirkung kommt einigen Cholinestern zu, während dem Nicotin die völlig alkylierten sympathicomimetischen Alkaloide Adrenalin und Hordenin am nächsten stehen. Die Mehrzahl der quartären Ammoniumbasen, so die einfachste unter ihnen, das Tetramethylammoniumhydroxyd, lassen einen kombinierten muscarin- und nicotinartigen Angriff erkennen.

Im allgemeinen geht die Stärke der Reizwirkung auf den parasympathischen Endapparat der curarinartigen Wirkung parallel: an beiden Angriffsorten ist die Tetramethylverbindung viel kräftiger wirksam wie die Tetraäthyl- und die Tetrapropylverbindung, und bei dem Ersatz eines Methyls durch höhere Alkyle nimmt die muscarinartige Wirkung zunächst stark ab, um bei weiterer Verlängerung (bis zum Trimethylbutylsalz) zuzunehmen. Neurin, Cholin und Betain greifen sowohl am autonomen System wie an den motorischen Nervenendigungen mit fallender Intensität an und durch Veresterungen gewinnt Cholin in vielen Fällen an muscarin-nicotinartiger und an curarinartiger Wirkungsstärke.

Dagegen steht die Stärke der muscarin- oder nicotinartigen Wirkung in gar keiner Beziehung zu einer vor der Alkylierung der betreffenden Substanz schon vorhandenen derartigen Wirksamkeit. Dies zeigen am klarsten die Versuche mit Alkylaten des Pilocarpins und Nicotins. Beide Alkaloide gewinnen durch Alkylierung nicht nur nicht an Wirkungsstärke auf das autonome System, es gehen vielmehr die ursprünglich vorhandenen Reiz- und Lähmungswirkungen verloren.

Wie ein Teil der quartären Ammoniumverbindungen statt einer Lähmung der motorischen Nervenenden dort eine Erregung bewirkt, sehen wir umgekehrt, daß die muscarinartige Erregung der parasympathischen Peripherie in eine atropinartige Lähmung umschlagen kann. Am ausgeschnittenen Froschherzen ist sie bei allen Gliedern der Triäthylalkylreihe und bei einigen anderen quartären Verbindungen nachgewiesen. Schließlich haben die Trimethylalkylammoniumverbindungen noch eine Contracturwirkung auf den quergestreiften Muskel (bis zur Heptylverbindung); auch hier wirken die Glieder der Triäthylreihe antagonistisch, atropinartig entschlaffend.

<sup>1)</sup> G. Barger u. H. H. Dale, Journ. of Physiol. **41**, 19 (1910/11). — H. H. Dale, Journ. of Pharmacol. and experim. Therap. **6**, 147 (1914). — J. H. Burn u. H. H. Dale, ibid. S. 417.

## 2. Tetra-alkyl-ammoniumbasen.

### A. Verbindungen mit 4 gleichen Alkylen.

1. Tetramethylammoniumhydroxyd,  $(\text{CH}_3)_4\text{N} - \text{OH}$ , hat sehr stark basische Eigenschaften (molekulare Leitfähigkeit bei  $v/256 = 213$ ) und bildet zum Teil in Wasser gut lösliche Salze. Nach der Injektion zeigt sich bei Kalt- und Warmblütern ein Symptomenkomplex, der sich im wesentlichen aus Reizungen des parasympathischen Systems und peripherer Lähmung der motorischen Nerven zusammensetzt.

Frösche, die die Verbindung unverändert in den Harn abgeben, werden durch Dosen von 0,5 mg pro 50 g und mehr in kurzer Zeit in völlige Lähmung versetzt, nachdem als erstes Symptom schon wenige Minuten nach der Injektion des Salzes die Atmung verlangsamt und unterdrückt worden war und dann die motorischen Funktionen in absteigender Reihenfolge versagt hatten [L. Brunton und Cash<sup>1</sup>], Jodlbaur<sup>2</sup>), Santesson und Coraen<sup>3</sup>), Peiser, Ackermann<sup>4</sup>]. Vor Eintritt der schlaffen Lähmung sollen nach Dufaux<sup>5</sup>) und Jodlbaur bei hohen Dosen starke, fibrilläre Muskelzuckungen auftreten, die jedoch Santesson und Coraen sowie Peiser in ihren Versuchen völlig vermißten.

Auch bei Warmblütern ist schnell eintretende, absteigende Lähmung das wesentlichste Symptom; dazu gesellen sich vermehrter Speichel- und Tränenfluß und Peristaltik, und kurz vor dem durch Übergreifen der Lähmung auf die Atemmuskulatur eintretenden Tode klonische Krämpfe [Rabuteau<sup>6</sup>), L. Brunton und Cash, Dufaux, Jodlbaur].

Die Resorption erfolgt, wie die Geschwindigkeit zeigt, mit der nach subcutaner Injektion des Giftes die ersten Symptome erscheinen, sehr rasch; aus der Tatsache, daß die letale Dose bei stomachaler Einverleibung 5—10 mal größer ist als bei subcutaner Injektion [Jodlbaur], ist auf eine rasche Ausscheidung der Substanz zu schließen. Versuche, das ausgeschiedene Tetramethylammoniumhydroxyd im Harn nachzuweisen, liegen nicht vor.

Die bei Kalt- und Warmblütern beobachtete Lähmung ist im wesentlichen peripher nervösen Ursprungs (s. unten). Doch schwinden, wie Santesson und Coraen sowie Jodlbaur an Fröschen nachwiesen, bei sehr großen Dosen (z. B. dem 50fachen der eben noch völlig lähmenden Menge) infolge zentraler Lähmung die Reflexe auch solcher Bahnen, in denen der motorische Abschnitt von der Gifteinwirkung ausgeschlossen wurde.

Die Krämpfe der Warmblüter sind hauptsächlich asphyktischer Natur, ihr Zustandekommen erklärt sich dadurch, daß die Atemmuskulatur früher gelähmt wird als die übrigen quergestreiften Muskeln. Doch konnte Dufaux auch bei künstlich atmenden Kaninchen Krampferscheinungen beobachten.

Durch eben lähmend wirkende Dosen wird die Herzfrequenz des Frosches nicht beeinflußt [Jodlbaur], (nach Santesson und Coraen führen dagegen solche Dosen innerhalb  $\frac{1}{4}$  Stunde zum Herzstillstand); hohe Dosen, wie etwa 10—20 mg des Chlorides oder Jodides verursachen häufig eine Verlang-

<sup>1</sup>) T. Lauder Brunton u. J. Th. Cash, *Philosoph. Transactions* (1884), S. 197.

<sup>2</sup>) A. Jodlbaur, *Arch. intern. de Pharmacodyn. et de Thé.* **7**, 183 (1900).

<sup>3</sup>) C. G. Santesson u. G. Coraen, *Skand. Archiv f. Physiol.* **10**, 201 (1900).

<sup>4</sup>) D. Ackermann, *Deutsche med. Wochenschr.* (1921), S. 12.

<sup>5</sup>) L. Dufaux, Über die Wirkung des Tetramethylammoniumchlorids. Diss. Berlin (1888).

<sup>6</sup>) M. Rabuteau, *Compt. rend. de l'Acad. des Sc.* **76**, II, 887 (1873).

samung der Pulse mäßigen Grades [Jodlbaur, Jacobj und Hagenberg<sup>1)</sup>], die erst bei Dezigrammdosen in diastolischen Stillstand [L. Brunton und Cash, Luchsinger<sup>2)</sup>, Jodlbaur] übergeht. Stillstand und Verlangsamung beruhen auf Reizung am Vagusapparat, denn sie werden durch Atropin antagonistisch beeinflußt [Luchsinger, Glause<sup>3)</sup>]. Die Stärke der muscarinartigen Wirkung auf das isolierte Froschherz ist individuell sehr verschieden. Santesson und Coraen erhielten selbst durch  $\frac{1}{5}$ — $\frac{1}{2}$ proz. Lösungen nur geringe Verlangsamung, während Peiser bei Winterfröschen 1 : 5000 meist noch zum völligen Stillstand führen sah. Atropin hebt den Stillstand auf.

Bei der intravenösen Injektion kleiner Tetramethylammoniumchloridmengen (etwa 0,1—1 mg pro Kilogramm Tier) wird der Blutdruck von Kaninchen, Katzen und Hunden wie durch elektrischen Vagusreiz unter Auftreten starker Pulsverlangsamung tief gesenkt [Tappeiner<sup>4)</sup>, Launoy<sup>5)</sup>, Berlin<sup>6)</sup> und die folgenden] (vgl. Abb. 1). Nach Vagotomie fehlt die Verlangsamung [Burn und Dale<sup>7)</sup>] oder ist mindestens stark abgeschwächt [(Jodlbaur, Formànek<sup>8)</sup>], während Atropin sie stets vollständig unterdrückt. Steigerung der Dosen führt zu einer Lähmung der Herzhemmungsapparate, so daß elektrische Vagusreize unwirksam werden [Jodlbaur]. Nach der anfänglichen Drucksenkung, oder besonders stark, wenn das Tier Atropin erhielt, wird der Blutdruck gesteigert. Diese Blutdrucksteigerung, die nach Formànek durch Zerstörung der Gefäßzentren der Medulla oblongata und des Rückenmarkes beim Hunde nicht verhindert wird, ist durch Burn und Dale als nicotinartiger Natur erkannt. Auf 1 mg Tetramethylammoniumchlorid zeigt die ihrer Gefäßzentren beraubte Katze eine enorme Drucksteigerung, die durch hohe Nicotindosen vollkommen unterdrückt werden kann, während umgekehrt Nicotin nach großen Mengen von Tetramethylammoniumchlorid den Blutdruck nicht mehr steigern kann. Diese nicotinartige Wirkung der quartären Verbindung ist kaum schwächer als die des Nicotins selbst.

Die Atmung wird bei Kaninchen nach der intravenösen Injektion von 1—5 mg pro Kilogramm vorübergehend unterdrückt [Jodlbaur, Pohl<sup>9)</sup>], bei der Katze und dem Hund kommt es dagegen meist zunächst zu einer sehr beträchtlichen Zunahme der Atemfrequenz [Jodlbaur, Launoy, Loevenhart<sup>10)</sup>]. Über den Charakter des Atemstillstandes bestehen verschiedene Anschauungen: Jodlbaur identifizierte den Atemstillstand mit dem nach Ammoniakinhaleation beobachteten Kratschmerschen Reflex, da er ihn nach lokaler Anästhesierung der Nasenschleimhaut vermißte. Pohl widerlegte diese Ansicht dadurch, daß er nachwies, daß der Stillstand auch nach operativer Ausschaltung der zuführenden Bahn des Kratschmerschen Reflexbogens, des Trigeminus, zustande kommt; er verlegt den Angriff in das Atemzentrum. Schließlich vertritt Marshall<sup>11)</sup> die Ansicht, daß der Stillstand durch periphere, curarinartige

<sup>1)</sup> C. Jacobj u. J. Hagenberg, *Archiv f. experim. Pathol. u. Pharmacol.* **48**, 48 (1902).

<sup>2)</sup> Luchsinger, *Mitteil. der naturforsch. Gesellschaft in Bern* (1883), S. 22.

<sup>3)</sup> A. Glaue, *Zur Kenntnis der Hemmungsmechanismen des Herzens*. Diss. Bern (1884).

<sup>4)</sup> H. Tappeiner, *Archiv f. experim. Pathol. u. Pharmacol.* **37**, 325 (1896).

<sup>5)</sup> L. Launoy, *Journ. de Physiol. et de Pathol. génér.* **15**, 280 (1913).

<sup>6)</sup> E. Berlin, *Zeitschr. f. Biol.* **57**, 1 (1912).

<sup>7)</sup> J. H. Burn u. H. H. Dale, *Journ. of Pharmacol. and experim. Therap.* **6**, 417 (1915).

<sup>8)</sup> E. Formànek, *Arch. intern. de Pharmacodyn. et de Thé.* **9**, 483 (1901).

<sup>9)</sup> J. Pohl, *Arch. intern. de Pharm. et de Thé.* **13**, 479 (1904).

<sup>10)</sup> A. S. Loevenhart, *Journ. of Pharmacol. and experim. Ther.* **5**, 515 (1914).

<sup>11)</sup> C. R. Marshall, *Journ. of Physiol.* **42**, 37 (1911); **38**, 84 (1909).



Lähmung bewirkt wird, da in seinen Versuchen gleichzeitig mit dem Respirationsstillstand die elektrische Reizung des Phrenicus und des Plexus brachialis unwirksam wurde; Loevenhart konnte aber diese periphere Lähmung sofort nach dem durch den Atemstillstand bewirkten Tod der Versuchstiere nicht nachweisen, er verlegt den Angriff wie Pohl in das Atemzentrum.

Der Angriff der Drüsensekretionswirkung, die sich außer auf Speichel- und Tränendrüse auch auf das Pankreas [Launoy<sup>1)</sup>] erstreckt, ist bei der erstgenannten Drüse fast ausschließlich ein muscarinartiger. Denn während Atropin die Reizwirkung sofort unterdrückt [Launoy<sup>2)</sup>, Burn und Dale], ist die Unterbrechung der nervösen Verbindung durch Durchtrennung der Chorda tympani oder Nicotinvergiftung ganz oder fast ganz wirkungslos [Burn und Dale]. Aus den Nebennieren wird nach Tetramethylammoniumsalz vermehrt Adrenalin ausgeschüttelt [Burn und Dale].

An der Katzenpupille und der Membrana nictitans beobachtet man dagegen neben einer muscarinartigen, durch Atropin unterdrückbaren Wirkung eine ausgesprochene nicotinartige Wirkung: die Ganglienzellen werden zunächst erregt,

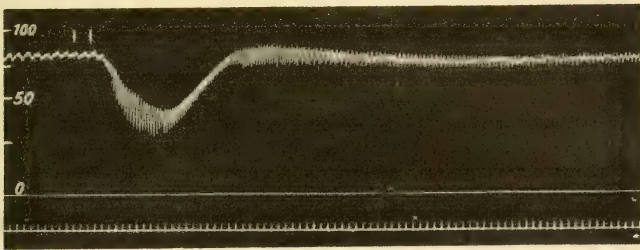


Abb. 1. Blutdruck des Kaninchens. Intravenöse Injektion von 0,2 mg Tetramethylammoniumchlorid pro Kilogramm. Membranmanometer, Zeit in Sekunden.

dann gelähmt. Der Katzen- und Kaninchendarm wird wie der Meerschweinchenuterus und die Katzenblase erregt. Atropin unterdrückt oder vermindert diese im wesentlichen muscarinartige Wirkung [Burn und Dale].

Die Blutgefäße der Froschbeine werden durch die Lösung 1:100 000 stark verengt [Teschendorf<sup>3)</sup>].

Die curarinartige Natur der Lähmung der motorischen Funktionen wurde von Cr. Brown und Fraser<sup>4)</sup>, Rabuteau, L. Brunton und Cash u. a. mit Hilfe der bekannten Cl. Bernardschen Unterbindungsversuche am Kaltblüter sichergestellt. Genauere quantitative Messungen über die Stärke der curarinartigen Wirkung des Tetramethylammoniumchlorides brachten Boehm<sup>5)</sup>, Santesson und Coraen<sup>6)</sup>, Peiser sowie Külz. Ersterer gibt an, daß die zur völligen Aufhebung der indirekten Erregbarkeit isolierter Froschmuskeln

<sup>1)</sup> L. Launoy, Compt. rend. de la Soc. de Biol. **72**, 1069 (1912); Journ. de Physiol. et de Pathol. génér. **15**, 280 (1913).

<sup>2)</sup> L. Launoy, Compt. rend. de la Soc. de Biol. **72**, 1069 (1912).

<sup>3)</sup> W. Teschendorf, Biochem. Zeitschr. **118**, 267 (1921).

<sup>4)</sup> A. Crum Brown u. Th. R. Fraser, Proc. of the Roy. Soc. of Edinburgh **6**, 557 (1869).

<sup>5)</sup> R. Boehm, Archiv f. experim. Pathol. u. Pharmakol. **63**, 177 (1910).

<sup>6)</sup> C. G. Santesson u. G. Coraen, Skand. Archiv f. Physiol. **10**, 201 (1900).

C. G. Santesson u. H. Cederlöw, Skand. Archiv f. Physiol. **11**, 198 (1901).

nötige Konzentration bei 0,005proz. Chlorid liegt, d. h. daß diese etwa den 50fachen Betrag der zur Erzielung des gleichen Effektes nötigen Curarin-konzentration ausmacht. Etwa dasselbe Wirkungsverhältnis ergibt sich aus dem Vergleich der minimalen lähmenden Dosen der beiden Substanzen für den Frosch, während Santesson und Coraen durch Bestimmung der zur Erzielung von Ermüdungsreihen gleicher Länge nötigen Giftmengen am ganzen Frosch die Wirksamkeit des Tetramethylammoniumchlorides etwa  $\frac{1}{12}$  so groß wie die des Curarins fanden.

Das Tetramethylammoniumsalz dringt noch leichter als Curarin in den Muskel ein [Boehm]. Die präparierten Muskeln von Fröschen, die mit dieser Substanz vergiftet worden waren, zeigen nach Santesson<sup>1)</sup> sofort nach der Präparation stärkere curarinartige Lähmung, als einige Zeit später. Es handelt sich bei dieser Erscheinung wohl kaum um eine Entgiftung der Substanz in dem zirkulationslosen Muskel, sondern wahrscheinlich verursacht das Gift mit der Zeit eine steigende Zunahme der Leistungsfähigkeit der Muskelsubstanz, wie sie in schwächerem Maße schon von nicht vergifteten isolierten Muskeln als beginnende Absterbeerscheinung bekannt ist.

Tetramethylammoniumsalze sind jedoch keine reinen curarinartigen Nerv-Muskelgifte. Denn bei langsamer Vergiftung des Frosches findet sich neben der vollständigen Unterdrückung der indirekten Erregbarkeit häufig eine starke Verminderung der direkten Muskeleerregbarkeit [L. Brunton und Cash]. Letztere beobachteten Boehm<sup>2)</sup> und Höber und Waldenberg<sup>3)</sup> auch bei Eintauchen von isolierten Froschmuskeln in die Gifflösung [vergl. dagegen Overton<sup>4)</sup>], wobei gleichzeitig eine starke Contracturwirkung [Boehm<sup>2)</sup>, Külz] und ein reversibler Demarkationsstrom [Höber und Waldenberg] auftritt. Dazu wird durch große Dosen auch die Leitfähigkeit der sensiblen Nerven herabgesetzt [Jodlbaur]. Die meist schwachen Muskelzuckungen, welche Jodlbaur bei Fröschen vor dem Eintreten der völligen Reflexlosigkeit beobachtete, werden durch Nervendurchtrennung nicht aufgehoben, dagegen wirkt Curarin antagonistisch. Die Zuckungen treten auch bei Eintauchen isolierter Muskeln in Tetramethylammoniumsalzlösungen und bei der Injektion in die Beingefäße auf [Jodlbaur; Höber und Waldenberg, Peiser, Teschendorf], sie beruhen also auf einer Reizung der später gelähmten motorischen Nervenenden. Auf den Nervenstamm ist die Verbindung wirkungslos [Loeb und Ewald<sup>5)</sup>].

Das Tetramethylammoniumsalz äußert seine Curarinwirkung wie am quergestreiften Wirbeltiermuskel auch auf den Hautmuskelschlauch des Blutegels [Fühner<sup>6)</sup>]; es wirkt hier wie Curarin dem Nicotin antagonistisch. An der Vogeliris weicht dagegen die Wirkung von der des Curarins ab; während letzteres die Oculomotoriusenden des Vogels bekanntlich lähmt, bewirkt Tetramethylammoniumjodid, in  $2\frac{1}{2}$ proz. Lösung in das Auge getropft, durch Oculomotoriuserregung maximale Verengung [H. Meyer<sup>7)</sup>].

Die Muskelfasern des ausgeschnittenen Froschrectums werden durch Lösungen des Chlorides 1 : 20 000 muscarinartig erregt [Schüller<sup>8)</sup>].

<sup>1)</sup> C. G. Santesson u. G. Coraen, l. c.

<sup>2)</sup> R. Boehm, Archiv f. experim. Pathol. u. Pharmacol. **58**, 265 (1908).

<sup>3)</sup> R. Höber u. H. Waldenberg, Archiv f. d. ges. Physiol. **126**, 331 (1909).

<sup>4)</sup> E. Overton, Sitzungsber. d. physikal.-med. Gesellsch. zu Würzburg (1905), S. 2.

<sup>5)</sup> J. Loeb u. W. F. Ewald, Journ. of biol. Chem. **25**, 377 (1917).

<sup>6)</sup> H. Fühner, Archiv f. d. ges. Physiol. **129**, 107 (1909).

<sup>7)</sup> H. Meyer, Archiv f. experim. Pathol. u. Pharmacol. **32**, 101 (1893).

<sup>8)</sup> J. Schüller, Archiv f. experim. Pathol. u. Pharmacol. **90**, 196 (1921).

Dosen: Die gerade vollständig lähmende Dose beträgt für den Frosch 0,5—1,0 mg Chlorid pro 100 g [Jodlbaur, Santesson und Coraen, Peiser], über die Höhe der tödlichen Dosen liegen keine näheren Angaben vor.

Bei subcutaner Injektion werden Mäuse und Meerschweinchen durch 2 mg Chlorid pro 100 g, Kaninchen durch 6—8 mg pro Kilogramm getötet [Jodlbaur], bei intravenöser Injektion waren in einem Falle von Tappeiner schon  $2\frac{1}{2}$  mg pro Kilogramm letal.

Tetramethylammoniumtrijodid  $(\text{CH}_3)_4\equiv\text{N}-\text{J}_3$ , eine in Wasser fast unlösliche Substanz, bewirkt bei Fröschen nach der Injektion in den Lymphsack schon in Dosen von 5 mg nach  $\frac{1}{2}$ — $\frac{3}{4}$  Stunden völlige Lähmung der motorischen Funktionen; der Angriff dieser Lähmung ist ein curarinartiger. Bei Warmblütern gesellen sich zu den Lähmungssymptomen die bekannten Reizerscheinungen am parasymphathischen System: Salivation, Peristaltik und Miose. Der Tod erfolgt an Respirationsstillstand. Bei Kalt- und Warmblütern wird die Pulsfrequenz stark verlangsamt, Frösche zeigen auf 5 mg, in glyceriniger Suspension injiziert, sogar völligen diastolischen Herzstillstand, der ebenso wie die Pulsverlangsamung der Säugetiere und die sekretorischen Erscheinungen auf Atropin verschwindet. Die letale Dose liegt für Katzen und Kaninchen etwas über 0,1 g pro Kilogramm bei subcutaner Injektion [Jacobj und Hagenberg<sup>1)</sup>].

2. Tetraäthylammoniumhydroxyd,  $(\text{C}_2\text{H}_5)_4\equiv\text{N}-\text{OH}$ , ist von etwas schwächerer Basizität als die Tetramethylverbindung. Die pharmakologischen Eigenschaften weichen von denen der letzteren insofern ab, als die curarinartige Wirkung viel schwächer ist und dieser ein viel heftigeres Reizstadium vorausgeht. Zudem ist die muscarinartige Wirkung durch eine atropinartige ersetzt.

Nach der Injektion erscheint bei Fröschen zunächst eine lang anhaltende Periode starker fibrillärer Muskelzuckungen [Luchsinger<sup>2)</sup>, L. Brunton und Cash<sup>3)</sup>, Santesson und Coraen<sup>4)</sup>, Jacobj und Hagenberg<sup>5)</sup>, Rothberger<sup>6)</sup>]; gelegentlich treten nach der Injektion Krämpfe [L. Brunton und Cash] auf, die Lungen werden maximal aufgebläht und dann wie nach Pikrotoxinvergiftung durch krampfhaft Kontraktion der Bauchmuskulatur mit lautem Schrei entleert [Santesson und Coraen]. Später folgt absteigende Lähmung der gesamten quergestreiften Muskeln.

Auch bei Säugetieren werden nach der Injektion von Tetraäthylammoniumsalzen fibrilläre Muskelzuckungen beobachtet, der Tod tritt nach absteigender Muskellähmung an Atemstillstand ein. Über Nebenwirkungen wird nichts berichtet [L. Brunton und Cash, Rothberger].

Die Lähmung ist auch bei der Tetraäthylverbindung nur zum Teil curarinartiger Natur. Denn es gelingt beim Frosch nur bei langsamer Vergiftung ein Stadium zu erzielen, in dem die indirekte Muskelerregbarkeit bei erhaltener direkter Erregbarkeit erloschen ist [L. Brunton und Cash, Santesson und Coraen], meist schwinden beide ziemlich gleichzeitig. Ob die Lähmung auch das Zentralnervensystem mit ergreift, ist nicht untersucht. Durch Registrierung der Zuckungen der nach der Tetraäthylammoniumchloridvergiftung aus dem Frosch herauspräparierten Gastrocnemii bei indirekter Reizung konnten Santesson und Coraen zeigen, daß die Stärke der Curarinwirkung weniger als  $\frac{1}{100}$  der Wirksamkeit des Tetramethylammoniumchlorids beträgt, während

<sup>1)</sup> C. Jacobj u. J. Hagenberg, Archiv f. experim. Pathol. u. Pharmakol. 48, 48 (1902).

<sup>2)</sup> Luchsinger, Mitteil. d. naturforsch. Gesellschaft in Bern (1883), S. 22.

<sup>3)</sup> T. Lauder Brunton u. J. Th. Cash, Philosoph. Transactions (1884), S. 197.

<sup>4)</sup> C. G. Santesson u. G. Coraen, Skand. Archiv f. Physiol. 10, 201 (1900).

<sup>5)</sup> C. Jacobj u. E. Hagenberg, Archiv f. experim. Pathol. u. Pharmakol. 48, 48 (1902).

<sup>6)</sup> J. Rothberger, Archiv f. d. ges. Physiol. 92, 398 (1902).



Boehm<sup>1)</sup> isolierte Froschmuskeln erst dann völlig lähmen konnte, wenn er sie in eine Lösung einlegte, die 25 mal so konzentriert war als die eben lähmende Tetramethylammoniumchloridlösung (0,125% gegenüber 0,005%). Nach Külz ist das Verhältnis der molekularen Wirksamkeiten 1 : 20—25.

Die sehr starken fibrillären Zuckungen, die sowohl bei Vergiftung des ganzen Frosches, wie auch bei Eintauchen isolierter Muskeln in die Giftlösung auftreten, beruhen auf einer Reizung der motorischen Nerven und Nervenendapparate; sie erscheinen auch nach Durchtrennung des Ischiadicus in den entnervten Muskelgebieten, schwinden aber auf Curarineinwirkung. Diese Reizerscheinungen können bei der Katze nach Injektion des Jodids so hohe Grade erreichen, daß sie imstande sind, eine völlige durch Curare bewirkte Lähmung der motorischen Nervenendapparate wieder aufzuheben, so daß elektrische Ischiadicusreizung häufig wieder wirksam wird und die völlig gelähmte Respiration wieder in Gang kommt [Rothberger]. Bei der Einwirkung auf den Nerven des ausgeschnittenen Nervenmuskelpräparates bewirkt Tetraäthylammoniumchlorid etwa ebenso kräftige Zuckungen wie NaCl; sie sind durch Ca unterdrückbar [Loeb und Ewald<sup>2)</sup>]. Die bei der Vergiftung des ganzen Tieres fast regelmäßig beobachtete Lähmung der quergestreiften Muskelsubstanz wurde von Höber und Waldenberg<sup>3)</sup> im Gegensatz zu Boehm<sup>4)</sup> auch bei Versuchen an ausgeschnittenen Froschmuskeln beobachtet. Dabei wird ein starker reversibler Ruhestrom erzeugt, die Form der Zuckungskurven wird in nicht näher bekannter Weise verändert [Boehm<sup>4)</sup>].

Die Kreislaufwirkung des Tetraäthylammoniumhydroxyd beim Frosch ist bisher nur unvollständig beschrieben: Jordan<sup>5)</sup> vermißte eine muscarinartige Wirkung, L. Brunton und Cash und Santesson und Coraen sahen zum Teil schon bald nach der Injektion Herzstillstand, doch ist dessen Natur unbekannt. Jacoby und Hagenberg konnten die durch das Jodid bewirkte Pulsverlangsamung durch Atropin nicht aufheben. In eigenen Versuchen wurde durch 1% Lösung des Chlorids fast vollständiger Stillstand ausgeschnittener Exulantenherzen erzielt, der aber nicht muscarinartig ist und durch Atropin nicht aufgehoben wird. Er gleicht dem durch Narkotica herbeigeführten Stillstand und ist wie jener durch Ausspülen mit Ringerlösung glatt aufzuheben. Peiser fand 1/2proz. Lösung am ausgeschnittenen Froschherz wirkungslos. Nach Külz hebt die Tetraäthylverbindung in n/4000 Lösung die muscarinartige Hemmung der Tetramethylverbindung auf, sie wirkt atropinartig. Teschendorf beobachtete eine schwache Gefäßverengung, wenn Tetraäthyllösung in das Froschpräparat geleitet wurde.

Der Blutdruck der Katze wird durch intravenöse Dosen von mehr als 15 mg nicht gestört [Barger und Dale<sup>6)</sup>, Burn und Dale<sup>7)</sup>]. Es fehlt jede muscarinartige Wirkung und der nicotinartige Reizeffekt. Hohe Dosen führen aber zu geringer nicotinartiger (oder atropinartiger) Lähmung, sie schwächen nämlich die Blutdrucksteigerung der Tetramethylverbindung ab [Burn und Dale]. Bei Kaninchen (eigener Versuch) ist eine schwache Drucksenkung zu beobachten (Abb. 2).

<sup>1)</sup> R. Boehm, Archiv f. experim. Pathol. u. Pharmacol. **63**, 177 (1910).

<sup>2)</sup> J. Loeb und W. F. Ewald, Journ. of biol. Chem. **25**, 377 (1916).

<sup>3)</sup> R. Höber u. H. Waldenberg, Archiv f. d. ges. Physiol. **126**, 331 (1909).

<sup>4)</sup> R. Boehm, Archiv f. experim. Pathol. u. Pharmacol. **58**, 265 (1908).

<sup>5)</sup> S. N. Jordan, Archiv f. experim. Pathol. u. Pharmacol. **8**, 15 (1878).

<sup>6)</sup> G. Barger u. H. H. Dale, Journ. of Physiol. **41**, 19 (1910/11).

<sup>7)</sup> J. H. Burn u. H. H. Dale, Journ. of Pharmacol. and experim. Therap. **6**, 417 (1915).

Entsprechend der schwachen curarinartigen Wirkung ist der für Tetramethylammoniumsalze typische Atemstillstand nach intravenöser Injektion bei Warmblütern erst durch viel höhere Dosen [Marshall<sup>1)</sup>, nach Tappeiner<sup>2)</sup> sind 25—50 mg pro Kilogramm Kaninchen noch unwirksam] zu erzielen.

Die Drüsen und glatten Muskeln werden nicht erregt [Launoy<sup>3)</sup>, Burn und Dale]. Am Froschrectum beobachtete Schüller atropinartig lähmende Wirkung.

Die den Frosch eben vollkommen lähmenden Dosen liegen bei 2—4 mg des Chlorids [Bufalini<sup>4)</sup>, Hildebrandt<sup>5)</sup>, siehe auch Peiser]. Die Giftigkeit für Warmblüter ist nicht bestimmt; die Injektionsversuche von Barger und Dale und von Tappeiner sprechen für relativ geringe Giftigkeit.

Tetraäthylammoniumtrijodid  $(C_2H_5)_4 \equiv N \cdot J_3$ , ist unwirksamer als das zugehörige Monojodid. Frösche zeigten selbst auf große Dosen bis zu 70 mg des fast unlöslichen Pulvers keine motorischen Lähmungssymptome oder Herzverlangsamung; auf 2 mg pro Gramm Gewicht trat eine leichte Hypnose ein. Bei Katzen war bis 0,25 pro Kilogramm subcutan ohne Wirkung. Die Ausscheidung der Substanz erfolgt außerordent-

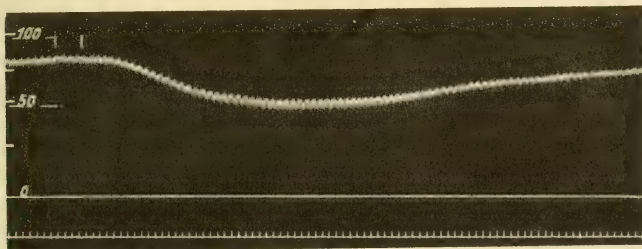


Abb. 2. Blutdruck des Kaninchens. Intravenöse Injektion von 5 mg Tetraäthylammoniumchlorid pro Kilogramm. (Fortsetzung von Abb. 1.) Membranmonometer, Zeit in Sekunden.

lich langsam; nach 24 Stunden ist im Harn Jod nachzuweisen und noch nach 10 Tagen ist die Reaktion positiv [Jacobj und Hagenberg<sup>6)</sup>].

**3. Tetrapropylammoniumhydroxyd**,  $(C_3H_7)_4 \equiv N - OH$ , führt in der Dose von 2—6 mg beim Frosch zu völliger Lähmung [Hildebrandt<sup>5)</sup>, Peiser]; am isolierten Muskel, dessen indirekte Erregbarkeit durch Einbringen in Tetrapropylammoniumsalzlösungen 1:3000 aufgehoben wird [Peiser], tritt wie bei den entsprechenden Methyl- und Äthylverbindungen ein reversibler Ruhestrom auf [Höber und Waldenberg<sup>7)</sup>]. Die Pankreassekretion wird bei Hunden nicht gefördert [Launoy<sup>3)</sup>]. Am Froschherzen ist 1:200 ohne Wirkung [Peiser], die Blutgefäße des Frosches werden im Gegensatz zu den Methyl- und Äthylhomologen erweitert [Teschendorf].

**4. Tetraamylammoniumhydroxyd**,  $(C_5H_{11})_4 \equiv N - OH$ , besitzt nach Ra-

<sup>1)</sup> C. R. Marshall, Journ. of Physiol. **42**, 37 (1911).

<sup>2)</sup> H. Tappeiner, Archiv f. experim. Pathol. u. Pharmacol. **37**, 325 (1896).

<sup>3)</sup> L. Launoy, Journ. de Physiol. et de Pathol. génér. **15**, 312 (1913).

<sup>4)</sup> C. Bufalini, Annali di Chim. med-farm. (4) **1**, 291 (1885).

<sup>5)</sup> H. Hildebrandt, Beiträge z. chem. Phys. u. Path. **9**, 470 (1907).

<sup>6)</sup> C. Jacobj u. J. Hagenberg, Archiv f. experim. Pathol. u. Pharmacol. **48**, 48 (1902).

<sup>7)</sup> R. Höber u. H. Waldenberg, Archiv f. d. ges. Physiol. **126**, 331 (1909).

buteau<sup>1)</sup> curarinartige Wirkung (geprüft wurde das Jodid), und die Pankreassekretion wird wieder nicht beeinflusst [Launoy].

## B. Verbindungen mit zum Teil verschiedenen Alkylen.

Die Wirkungsweise dieser Gruppe weicht, soweit sie zu pharmakologischen Experimenten herangezogen wurde, von derjenigen der Tetraverbindungen im Prinzip nicht ab. Neben curarinartiger Lähmung der peripheren motorischen Innervationsapparate hat ein Teil ausgesprochene Reiz- oder Lähmungserscheinungen am autonomen Nervensystem zur Folge. Neue Vergiftungssymptome treten nicht auf.

1. **Trimethyläthylammoniumhydroxyd.** Die Substitution einer Methylgruppe durch Äthyl bewirkt eine starke Abnahme der Stärke der curarinartigen Lähmung; Boehm<sup>2)</sup> stellte als Grenzkonzentration, die eben noch isolierte Froschmuskeln völlig lähmen kann, eine 0,015proz. Lösung des Chlorides fest [gegenüber 0,005% bei Tetramethylammoniumchlorid, siehe auch Külz<sup>3)</sup>]. Die Muskeleerregbarkeit verhält sich wie bei dem Tetramethylprodukt, während die muscarinartige Herzwirkung [Külz] eine viel geringere ist. Ebenso wie bei dem Tetramethylkörper bildet sich eine Contractur der Muskeln aus [Boehm<sup>4)</sup>, Külz]. Auf den Blutdruck der Katze wirkt die Trimethyläthylverbindung wie die Tetramethylverbindung, doch sind zur Erzielung gleicher Wirkungsstärken die doppelten Mengen nötig [Burn und Dale].

2. **Trimethylpropylammoniumsalz** ist von noch schwächerer curarinartiger, dagegen etwas stärkerer muscarinartiger Wirksamkeit [Külz], die Pankreaswirkung ist ihm wie dem Trimethylbromäthylenbromid erhalten [Launoy<sup>5)</sup>].

3. **Trimethylbutylammoniumsalz** ist auf den ausgeschnittenen Froschmuskel und das ausgeschnittene Froschherz stärker wirksam als die Trimethylpropylverbindung [Külz].

4. **Trimethylisoamylammoniumhydroxyd = Amylarin**, wurde von Schmiedeberg und Harnack<sup>6)</sup> und von Jordan<sup>7)</sup> näher untersucht. Diese Substanz steht der Trimethylvalerylammoniumbase (s. Seite 609) pharmakologisch sehr nahe. Sie äußert bei Fröschen schon auf Dosen, die unter 1 mg bleiben, starke lähmende Wirkungen. Diese Lähmung scheint nur zum Teil den Typus der Curarinwirkung zu haben, und die Muskel- und Nervensubstanz scheint mitergriffen zu werden. Ausgeschnittene Froschmuskeln werden durch n/10 000 Lösung curarinartig gelähmt [Külz].

Bei Warmblütern ist nach subcutaner Injektion von 1 mg ein wenige Minuten lang anhaltender Speichelfluß zu beobachten, größere Dosen bewirken daneben Defäkation, Atembeschleunigung, zunehmende Lähmung, Konvulsionen und Tod an Atemlähmung. Die Pupillen bleiben bei Katzen während der Giftwirkung und auch nach Eintropfen der Lösungen ins Auge von normaler Weite, bei Kaninchen läßt sich dagegen durch lokale Einwirkung Miose erzielen.

<sup>1)</sup> M. Rabuteau, Compt. rend. de l'Acad. des Sc. **76**, II, 887 (1873).

<sup>2)</sup> R. Boehm, Archiv f. experim. Pathol. u. Pharmacol. **63**, 177 (1910).

<sup>3)</sup> F. Külz, Archiv f. d. ges. Physiol. **195**, 623 (1922).

<sup>4)</sup> R. Boehm, Archiv f. experim. Pathol. u. Pharmacol. **58**, 265 (1908).

<sup>5)</sup> L. Launoy, Journ. de Physiol. et de Pathol. génér. **15**, 280 (1913); und l. c.

<sup>6)</sup> O. Schmiedeberg u. E. Harnack, Archiv f. experim. Pathol. u. Pharmacol. **6**, 101 (1877).

<sup>7)</sup> S. N. Jordan, Archiv f. experim. Pathol. u. Pharmacol. **8**, 15 (1878).



Die Pulsfrequenz nimmt bei Fröschen stark ab und es treten diastolische Stillstände auf, die nach Külz muscarinartiger Natur sind. Bei Säugtieren wird die Pulsfrequenz unter Blutdrucksenkung stark verlangsamt, doch erfolgt selbst auf 30—50 mg intravenös kein Herzstillstand. Herz- und Drüsenwirkungen können durch Atropin unterdrückt werden. Am Hund erhielt Launoy<sup>1)</sup> schon durch kleine Dosen (2 mg pro Kilogramm intravenös) starke Pankreassekretion.

5. **Trimethylheptyl- und Oktylammoniumsalz** haben eine kräftige curarinartige Wirkung, lähmen aber die Herzvagusenden nach Art des Atropins [Külz].

6. **Trimethylbromäthyl-, -bromäthylen-, -trimethinammoniumhydroxyd.** Über diese Basen liegen nur die kurzen Notizen vor, daß das bromwasserstoffsäure Salz der ersteren,  $(\text{CH}_3)_3\text{N} - \text{C}_2\text{H}_4\text{Br}$ , am Blutdruck des Warmblüters ganz nach Art des Cholins wirkt und dieses an Intensität der Wirkung etwas übertrifft [R. Hunt und Taveau<sup>2)</sup>]. Bei Versuchen mit Trimethylbromäthylenammoniumbromid beobachtete Launoy<sup>3)</sup> am Hunde starke Sekretionswirkung;

Trimethyltrimethinammoniumchlorid  $(\text{CH}_3)_3\text{N} - \text{CH} \begin{matrix} \text{CH} \\ \parallel \\ \text{Cl} \quad \text{CH} \end{matrix}$  wirkt nach H.

Meyer<sup>4)</sup> nur sehr schwach curarinartig, an der Vogeliris wird durch Eintragen fester Substanz eine Miose erzielt (während Curare starke Mydriasis bewirkt).

7. Die **Triäthylalkylammoniumverbindungen** prüfte Külz. Sie besitzen eine mit der Länge des Alkyls an Stärke zunehmende curarin- und atropinartige Wirkung. Letztere ist auch an der antagonistischen Beeinflussung der durch Trimethylalkylverbindungen ausgelösten Muskelcontractur zu erkennen. Triäthylmethylammoniumchlorid ist nach Tappeiner<sup>5)</sup> auf die Atmung von Kaninchen auch nach großen intravenös injizierten Dosen (25 bis 50 mg pro Kilogramm) ohne lähmende Wirkung, es verhält sich in dieser Beziehung wie die Tetraäthylbase.

8. Über die **Tripropyl- und Triamylalkylammoniumbasen** ist nur bekannt, daß sie keinen Einfluß auf die Sekretion des Pankreas haben [Launoy<sup>1)</sup>].

## C. Ersatz von Alkylen der Tetraalkylbasen durch einen oder zwei aromatische Reste.

1. **Trimethyl-benzyl-ammoniumhydroxyd** ist nach Hildebrandt<sup>6)</sup> von geringer Giftigkeit. Die Symptome gleichen nach Luchsinger<sup>7)</sup> den nach Muscarinvergiftung beobachteten. Die entsprechende **Phenylverbindung** übertrifft dagegen das Tetramethylammoniumhydroxyd stark an Giftigkeit [Hildebrandt]. Für diese Verbindung und eine größere Reihe anderer Phenylalkylammoniumbasen (z. B. Phenyldimethylbenzyl-, Phenyldimethylallyl-, Phenyltriäthylammonium-Salze), sowie für zahlreiche Ammoniumbasen, in denen ein oder zwei Alkyle durch o- oder p-Tolyl ersetzt wurden,

<sup>1)</sup> L. Launoy, Journ. de Physiol. et de Pathol. génér. **15**, 312 (1913).

<sup>2)</sup> Reid Hunt u. R. de M. Taveau, Hygienic Lab., U. S. Public Health and Mar. Hosp. Service. Bulletin Nr. 73, S. 17 (1911).

<sup>3)</sup> L. Launoy, Journ. de Physiol. et de Pathol. génér. **15**, 280 (1913).

<sup>4)</sup> H. Meyer, Archiv f. experim. Pathol. u. Pharmakol. **32**, 101 (1893).

<sup>5)</sup> H. Tappeiner, Archiv f. experim. Pathol. u. Pharmakol. **37**, 325 (1896).

<sup>6)</sup> H. Hildebrandt, Beiträge z. chem. Physiol. u. Pathol. **3**, 470 (1907).

<sup>7)</sup> Luchsinger, Mitteil. d. naturforsch. Gesellschaft in Bern (1883), S. 22.

stellten Jolyet und Cahours<sup>1)</sup>, Rabuteau<sup>2)</sup> und Hildebrandt fest, daß sie Frösche und Meerschweinchen curarinartig lähmen. Auch Kresyl- und Naphthylammoniumbasen wirken z. T. curarinartig [Rabuteau].

Von größerem pharmakologischen Interesse sind einige von Barger und Dale<sup>3)</sup> untersuchte Ammoniumbasen, bei denen eine Valenz des N an Phenol- oder Brenzkatechinhaltige Seitenketten gebunden ist. Denn bei diesen Körpern tritt die schon der Tetramethylverbindung zukommende nicotinartige Wirkung in besonders reiner Form auf.

**2. p-Hydroxyphenyläthyltrimethylammoniumjodid = Hordeninmethyljodid** verursacht beim Frosch, in der Menge von  $1/2$ —1 mg injiziert, curarinartige Lähmung und nicotinartigen kataleptischen Zustand. Säugetiere (z. B. Katzen, auf 40 mg pro Kilo subcutan) zeigen Speichelfluß, Erbrechen, Durchfall, Pupillenerweiterung, tonisch-klonische Krämpfe und Muskellähmung. Der Blutdruck und die Tätigkeit glatter Muskeln wird ganz nach Art des Nicotins beeinflusst, doch sind von der Hordeninverbindung doppelt so hohe Dosen wie von Nicotin notwendig (s. Abb. 3). Wie durch Nicotin wird durch die Hordeninverbindung die Nebenniere zu Adrenalinausschüttung erregt [Bennecke<sup>4)</sup>, Barger und Dale<sup>3)</sup>, Dale und Laidlaw<sup>5)</sup>].

Die Stärke der curarinartigen Wirkung auf den ausgeschnittenen Froschmuskel ist aus der Tabelle auf S. 567) zu ersehen.

**3. Brenzkatechinäthyltrimethylammoniumchlorid** [Barger und Dale, Dakin<sup>6)</sup>] und **Brenzkatechinäthanoltrimethylammoniumchlorid (= Adrenalinmethylchlorid)** [Barger und Dale] haben die gleichen nicotinartigen Eigenschaften wie die quartäre Verbindung des Hordenins, nur wirkt ersteres etwas schwächer, letzteres dagegen stärker, so daß es an Wirksamkeit das Nicotin nahezu erreicht.

Auch die Brenzkatechintrimethylacetylverbindung wirkt nicotinartig [Boruttan<sup>7)</sup>].

### 3. Cholinreihe (Trialkylalkoxyammoniumverbindungen).

Die Körper dieser Reihe besitzen neben den 3 Alkylgruppen eine ebenfalls am N-Atom gebundene Seitenkette mit Alkoholhydroxyl.

Die Wirksamkeit dieser Gruppe ist im allgemeinen keine große, sie sinkt mit der Verlängerung der alkoholischen Seitenkette ab [E. Schmidt<sup>8)</sup>], d. h. sie ist bei Formocholin größer als bei dem nächsten Homologen, dem Cholin, das seinerseits wenigstens zum Teil wirksamer ist als das folgende Glied, das  $\gamma$ -Homocholin.

#### I. Formocholin = Trimethyloxymethylammoniumhydroxyd



ist bisher pharmakologisch wenig untersucht. Diese Substanz hat eine weit höhere Giftigkeit, als das um eine  $\text{CH}_2$ -Gruppe größere Cholin: die tödliche

<sup>1)</sup> F. Jolyet u. A. Cahours, Compt. rend. de l'Acad. des Sc. **66**, 1131 (1868); **67**, 904 (1868).

<sup>2)</sup> M. Rabuteau, Compt. rend. de la Soc. de Biol., Mémoires (1883), S. 29; Compt. rend. de la Soc. de Biol. **37**, 138 (1885).

<sup>3)</sup> A. Bennecke, Sitzungsber. d. naturforsch. Gesellsch. zu Rostock **8**, 31 (1911).

<sup>4)</sup> G. Barger u. H. H. Dale, Journ. of Physiol. **41**, 19 (1910/11).

<sup>5)</sup> H. H. Dale u. P. P. Laidlaw, Journ. of Physiol. **45**, 1 (1912/13).

<sup>6)</sup> H. D. Dakin, Proc. of the Roy. Soc. of London, Ser. B, **76**, 498 (1905).

<sup>7)</sup> H. Boruttan, Verh. d. Physiol. Kongr. Groningen **1912**, 353.

<sup>8)</sup> E. Schmidt, Annalen d. Chemie u. Pharmazie **337**, 37 (1904).

Dose für weiße Mäuse beträgt nur  $\frac{1}{9}$  der Cholidose. Ebenso ist die Stärke der Blutdruckstörung, die ähnlich verläuft, wie die nach Cholininjektionen (s. unten) zu beobachtende, erheblich gesteigert: ca.  $\frac{1}{3}$  mg pro Kilogramm intravenös bei Katzen injiziert machen erst starke Drucksenkung, dann erhebliche Steigerung; letztere wird nach Atropin isoliert erhalten [R. Hunt und R. de M. Taveau<sup>1)</sup>].

Die Wirksamkeit des Äthyläthers des Formocholins



ist gegenüber der entsprechenden Verbindung des Cholins etwas gesteigert [H. Meyer<sup>2)</sup>]. Der Methyläther ist zwar doppelt so giftig für die Maus; die Blutdruckwirkung ist aber auf ca.  $\frac{1}{2}$  der Formocholinwirkung abgesunken [Hunt und Taveau<sup>3)</sup>].

**II. Cholin = Trimethyloxäthylammoniumhydroxyd**  $(\text{CH}_3)_3 \equiv \text{N} \begin{array}{l} \text{OH} \\ \diagup \\ \text{CH}_2 \cdot \text{CH}_2\text{OH} \end{array}$  führt zum Teil in der älteren Literatur die Namen Sinkalin [v. Babo und Hirschbrunn<sup>4)</sup>] oder Neurin [Liebreich<sup>5)</sup>]. Die Identität dieser Substanzen wurde

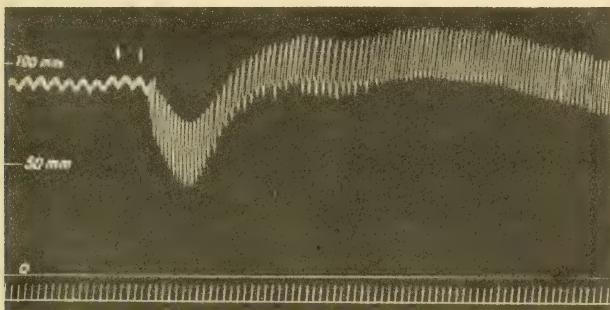


Abb. 3. Blutdruck des Kaninchens. Intravenöse Injektion von 0,75 mg Hordenin-methyljodid pro Kilogramm. Nicotinartige Wirkung auf den Blutdruck und die Pulsfrequenz. Membranmanometer, Zeit in Sekunden.

von Baeyer<sup>6)</sup>, von Dybkowsky<sup>7)</sup> und von Claus und Keesé<sup>8)</sup> festgestellt und seitdem wird die Oxäthylbase allgemein Cholin genannt, während der Name Neurin stets die Vinylbase (s. Seite 605) bezeichnet.

Das Cholin, das nach Würtz synthetisch durch Erhitzen von Trimethylamin und Chlorhydrin in alkoholischer Lösung als sirupartige Flüssigkeit erhalten werden kann, ist zumal in Form des salzsauren Salzes entgegen älteren Angaben nicht besonders unbeständig. Erst nach längerem Stehen zeigt die äußerst

<sup>1)</sup> Reid Hunt u. R. de M. Taveau, The effects of a number of derivatives of choline and analogous compounds on the blood-pressure. Publ. Health and Marine-Hosp. Service of the United States. Washington Bulletin Nr. 73, S. 17 (1911).

<sup>2)</sup> H. Meyer bei E. Schmidt, l. c. S. 50; und bei E. Schmidt, Archiv d. Pharmazie **242**, 705 (1904).

<sup>3)</sup> L. c. S. 18.

<sup>4)</sup> L. v. Babo u. M. Hirschbrunn, Annalen d. Chemie u. Pharmazie **84**, 10 (1852)

<sup>5)</sup> O. Liebreich, Annalen d. Chemie u. Pharmazie **134**, 29 (1865).

<sup>6)</sup> A. Baeyer, Annalen d. Chemie u. Pharmazie **140**, 306 (1866).

<sup>7)</sup> Dybkowsky, Journ. f. prakt. Chemie **100**, 153 (1867).

<sup>8)</sup> A. Claus u. C. Keesé, Journ. f. prakt. Chemie **102**, 24 (1867).



hygroskopische, in Alkohol leicht, in Äther dagegen schwer lösliche Substanz eine Abspaltung von Trimethylamin. Insbesondere scheint das Cholin nur schwer in die ihm nahestehende aber viel giftigere Vinylbase, das Neurin, überzugehen. Entgegen den Angaben Grams<sup>1)</sup>, der schon durch Erwärmen von Cholin mit Salzsäure einen quantitativen Übergang in Neurin erzielt haben wollte, fanden Brieger<sup>2)</sup> und Vogt<sup>3)</sup> auch nach stundenlangem Erhitzen mit starker Salzsäure keine Veränderung des Cholins.

Die Frage, ob sich unter bakteriellem Einfluß aus dem Cholin die Vinylbase bilden kann, ist noch ungenügend geklärt. Auf der einen Seite hat E. Schmidt<sup>4)</sup> aus Cholinlösungen, die mit Heuinfus versetzt wurden, mit aller Wahrscheinlichkeit Neurin in geringen Mengen dargestellt, während andererseits weder Brieger<sup>5)</sup>, noch Ruckert<sup>6)</sup> und Vogt<sup>3)</sup> aus Cholinlösungen, die mit Nährlösungen von *Oidium lactis*, *Cholera vibrio*nen, *Penicillium* oder Algen geimpft worden waren oder der Fäulnis überlassen worden waren, Neurin isolieren konnten.

Auch die pharmakologischen Erfahrungen sprechen für die relativ gute Beständigkeit des Cholins und gegen einen leichten Übergang speziell in Neurin. Wässrige Lösungen behalten die ursprüngliche Wirkung auch nach monate- und jahrelangem Stehenlassen [Mendel, Underhill und Renshaw<sup>7)</sup>, R. Hunt und Taveau<sup>8)</sup>]. Sauerstoffdurchleitung, Wasserstoffsuperoxydbeimengung [Pal<sup>9)</sup>] und Sonnenlicht [Lohmann<sup>10)</sup>] sind ohne Einfluß. Die Ansicht von Popielski<sup>11)</sup> und Modrakowski<sup>12)</sup>, daß frische Cholinlösungen im Tierversuch andere Wirkung zeigen, als alte, angeblich zersetzte Lösungen — nur erstere sollen die Blutdrucksteigerung ohne vorhergehende Senkung bewirken — kann durch die Versuche von Mendel und Underhill<sup>13)</sup>, R. Hunt und Taveau<sup>7)</sup> und besonders durch die Parallelversuche von Abderhalden und Müller<sup>14)</sup> mit mehrfach gereinigtem und altem Cholin als widerlegt gelten.

**Vorkommen des Cholins.** Seit das Cholin im Jahre 1852 zum erstenmal aus Senfsamen [v. Babo und Hirschbrunn<sup>15)</sup>] isoliert werden konnte (= Sinkalin), ist in zahlreichen Versuchen die außerordentlich weite Verbreitung des Cholins in Pflanzen aller Art nachgewiesen worden, so daß es als ein fast allgemeiner Bestandteil der Pflanzenzellen anzusehen ist<sup>16)</sup>. Auch in tierischen Geweben ist Cholin sehr häufig gefunden worden; Hunt<sup>17)</sup>, Lohmann<sup>18)</sup> und Ciaccio<sup>19)</sup>

<sup>1)</sup> Ch. Gram, Archiv f. experim. Pathol. u. Pharmakol. **20**, 116 (1886).

<sup>2)</sup> L. Brieger, Zeitschr. f. klin. Medizin **10**, 268 (1886).

<sup>3)</sup> K. Vogt, Sitzungsber. u. Abhandl. der naturforsch. Gesellschaft zu Rostock. Neue Folge **1**, 1 (1909).

<sup>4)</sup> E. Schmidt, Archiv d. Pharmazie **229**, 467 (1891).

<sup>5)</sup> L. Brieger, Über Ptomaine. I. S. 59. Berlin (1885).

<sup>6)</sup> A. Ruckert, Mitteil. a. d. pharmaz.-chem. Institut der Universität Marburg. Zit. nach K. Vogt, l. c.

<sup>7)</sup> L. B. Mendel, Fr. P. Underhill u. R. R. Renshaw, Journ. of Pharmacol. and experim. Therap. **3**, 469 (1912).

<sup>8)</sup> R. Hunt u. R. de M. Taveau, l. c. S. 15.

<sup>9)</sup> J. Pal, Zeitschr. f. experim. Pathol. u. Ther. **9**, 191 (1911).

<sup>10)</sup> A. Lohmann, Zeitschr. f. Biol. **56**, 1 (1911).

<sup>11)</sup> L. Popielski, Zeitschr. f. physiol. Chemie **70**, 250 (1910/11).

<sup>12)</sup> G. Modrakowski, Archiv f. d. ges. Physiol. **124**, 601 (1908).

<sup>13)</sup> L. B. Mendel u. Fr. P. Underhill, Centralbl. f. Physiol. **24**, 251 (1910).

<sup>14)</sup> E. Abderhalden u. F. Müller, Zeitschr. f. physiol. Chemie **74**, 253 (1911).

<sup>15)</sup> L. v. Babo u. M. Hirschbrunn, Annalen d. Chemie u. Pharmazie **84**, 10 (1852).

<sup>16)</sup> M. Guggenheim, Die proteinogenen Amine. Berlin 1920. S. 65.

<sup>17)</sup> R. Hunt, Amer. Journ. of Physiol. **3**, 18 (1899); **5**, 6 (1901).

<sup>18)</sup> A. Lohmann, Archiv f. d. ges. Physiol. **118**, 215 (1907); Centralbl. f. Physiol. **21**, 139 (1907).

<sup>19)</sup> C. Ciaccio, Archiv f. experim. Pathol. u. Pharmakol. **78**, 347 (1915).

erhielten es aus der Nebenniere, deren Rindenpartien besonders cholinreich sind, weiter ist Cholin in Milz, Mesenterialdrüsen<sup>1)</sup>, Thymus und Thyreoidea<sup>2)</sup>, im Gehirn<sup>3)</sup>, im Darm<sup>4)</sup>, in Pankreas, Muskel, Leber<sup>5)</sup>, Hoden<sup>6)</sup> und anderen Organen<sup>7)</sup> sowie in der Galle<sup>8)</sup> enthalten. Die Menge schwankt nach Kinoshita<sup>5)</sup> bei den verschiedenen Geweben zwischen 0,01—0,03%. Im Muskel nimmt sie bei elektrischer Reizung stark zu [Geiger und Loewi<sup>9)</sup>].

Die Cholinmenge in Geweben, im Blut und anderen Körperflüssigkeiten von Menschen und Säugetieren wurde neuerdings mit einer von R. Hunt<sup>10)</sup> und von Fühner<sup>11)</sup> ausgearbeiteten Methode — Überführung des Cholins in den Acetylerster, Messung dieses am ausgeschnittenen Froschherzen, siehe unten — gemessen. Die Konzentration im Blute beträgt 1 : 100 000 bis 1 : 400 000, im Urin ist sie etwa 2mal, in Skelett- und Herzmuskel etwa 2—3mal so hoch, während der Liquor cerebrospinalis und der Speichel weit geringere Mengen enthält. Unabhängig von R. Hunt gelangten Guggenheim und Löffler<sup>12)</sup>, die das Acetylcholin auf den ausgeschnittenen Meerschweinchendarm einwirken ließen, zu ähnlichen Ergebnissen (1 : 50 000 bis 1 : 500 000 Cholin im Blut, Urin und Liquor cerebrospinalis).

Ein Teil der durch Gewebsauszüge bei der Injektion in die Blutbahn ausgelösten Blutdrucksenkung ist auf das in die Auszüge übergegangene Cholin zu beziehen<sup>13)</sup>. Aber daneben sind an der blutdrucksenkenden Wirkung noch andere Substanzen beteiligt, denn die Gewebsauszüge lassen nicht, wie Cholin, am atropinisierten Tier die ganze blutdrucksenkende Wirkung vermissen<sup>14)</sup>. Ebenso ist das im Sekretin enthaltene Cholin nicht der alleinige, die Pankreassekretion fördernde (s. unten) Bestandteil des Darmextraktes: nur die Cholinsekretion des Pankreas wird durch Atropin völlig gehemmt, während die Sekretinwirkung nach Atropin zum Teil erhalten bleibt [von Fürth und Schwarz<sup>4)</sup>].

Ob und in welchem Umfange das in den Geweben enthaltene Cholin als chemischer Regulator der Organfunktionen eine Rolle spielt, ist noch ungewiß. Weiland<sup>15)</sup> und Le Heux<sup>16)</sup> Versuche sprechen für die Möglichkeit, daß die Bewegungen des Darmes mindestens zum Teil von dem in den Muskel-

<sup>1)</sup> C. Schwarz u. R. Lederer, *Archiv f. d. ges. Physiol.* **124**, 353 (1908). — E. Berlin, *Zeitschr. f. Biol.* **68**, 371 (1918).

<sup>2)</sup> O. v. Fürth u. C. Schwarz, *Archiv f. d. ges. Physiol.* **124**, 361 (1908).

<sup>3)</sup> W. Gulewitsch, *Zeitschr. f. physiol. Chemie* **27**, 50 (1899); vgl. dagegen M. Kauffmann, *ibid.* **74**, 175 (1911). — O. Liebreich, *Annalen d. Chemie u. Pharmazie* **134**, 29 (1865). — J. H. Coriat, *Amer. Journ. of Physiol.* **12**, 353 (1905).

<sup>4)</sup> O. v. Fürth u. C. Schwarz, *Archiv f. d. ges. Physiol.* **124**, 427 (1908).

<sup>5)</sup> T. Kinoshita, *Archiv f. d. ges. Physiol.* **132**, 607 (1910). — Smorodinzew, *Zeitschr. f. physiol. Chemie* **80**, 218 (1912).

<sup>6)</sup> G. Totani, *Zeitschr. f. physiol. Chemie* **68**, 86 (1910).

<sup>7)</sup> J. Gautrelet, *Compt. rend. de la Soc. de Biol.* **65**, 173 (1908); *ibid.* S. 174 u. 448. *Journ. de Physiol. et de Pathol. génér.* **11**, 227 (1909).

<sup>8)</sup> A. Strecker, *Annalen d. Chemie u. Pharmazie* **123**, 353 (1862).

<sup>9)</sup> E. Geiger u. O. Loewi, *Biochem. Zeitschr.* **127**, 174 (1922).

<sup>10)</sup> R. Hunt, *Journ. of Pharmacol. and experim. Therap.* **7**, 301 (1915).

<sup>11)</sup> H. Fühner, *Biochem. Zeitschr.* **77**, 408 (1916). — Siehe auch E. Geiger und O. Loewi, *Biochem. Zeitschr.* **127**, 174 (1922).

<sup>12)</sup> M. Guggenheim u. W. Löffler, *Biochem. Zeitschr.* **74**, 208 (1916).

<sup>13)</sup> W. D. Halliburton, *Journ. of Physiol.* **26**, 229 (1900/01).

<sup>14)</sup> E. A. Schäfer u. Sw. Vincent, *Journ. of Physiol.* **25**, 87 (1899/1900). — W. A. Osborne u. Sw. Vincent, *Journ. of Physiol.* **25**, 283 (1899/1900). — Sw. Vincent u. W. Sheen, *Journ. of Physiol.* **29**, 242 (1903). — H. Busquet u. V. Pachon, *Compt. rend. de la Soc. de Biol.* **68**, 156 (1910); **68**, 223 (1910).

<sup>15)</sup> W. Weiland, *Archiv f. d. ges. Physiol.* **147**, 171 (1912).

<sup>16)</sup> J. W. le Heux, *Archiv f. d. ges. Physiol.* **173**, 8 (1919); **179**, 177 (1920); **190**, 280 (1921).

zellen enthaltenen Cholin reguliert werden. Nach Le Heux hat der überlebende Darm die Fähigkeit, aus organischen Salzen (Natr. acetat., propionat. usw.) die Cholinester zu bilden, die z. T. eine außerordentlich viel stärkere darm-erregende Wirkung besitzen.

Das Cholin der tierischen Zellen verdankt seine Entstehung wohl z. T. der Abspaltung aus dem Lecithin, in dem es mit seiner alkoholischen Hydroxylgruppe an den Phosphorsäure-Glycerin-Fettsäurenrest gebunden ist. Diese Abspaltung geht in vitro z. B. unter Einwirkung von Barytwasser leicht vonstatten<sup>1)</sup>. Es läßt sich bei Einhalten bestimmter Vorsichtsmaßregeln mit Sicherheit vermeiden, daß das Cholin bei den Isolierungsversuchen erst nachträglich aus dem Lecithin abgespalten wird; auch nach Entfernung des Lecithins wird aus den Geweben Cholin gewonnen<sup>2)</sup>. Das gebildete „genuine“ Cholin unterscheidet sich physiologisch nicht von dem synthetisch gewonnenen [Vogt<sup>3)</sup>]. Nesbitt<sup>4)</sup> beobachtete die Cholinabspaltung aus dem Lecithin auch unter der Einwirkung von Bakterien und Coriat<sup>5)</sup> durch ein im Gehirn enthaltenes Enzym.

Da angeblich durch die Einwirkung von Röntgenstrahlen Lecithin verändert wird [Schwarz<sup>6)</sup>], wurde die Vermutung geäußert, daß das aus dem Lecithin abgespaltene Cholin Träger der „biologischen Strahlenwirkung“ sei [Werner<sup>7)</sup>]. Von den Experimenten, die zur Begründung dieser Theorie beigebracht wurden, kann aber einem Teil keine Beweiskraft zugesprochen werden, da sie mit stark alkalisch reagierenden Lösungen der Base oder der mit schwachen Säuren gebildeten Salze statt mit solchen der Neutralsalze angestellt wurden. So scheint es noch recht unbewiesen, daß die von Exner und Zdarek nach Injektionen von Cholinbasenlösung unter die Haut beobachteten Nekrosen oder die von Werner und von Exner und Zdarek<sup>8)</sup> ebenfalls mit basischer Lösung nach der lokalen Injektion in die Hoden von Ratten oder in die Milz [Hoffmann<sup>9)</sup>] erzielten Degenerationen dem Cholin zuzuschreiben sind; die Alkaleszenz der Lösungen allein könnte solche Veränderungen wohl auch bewirken.

Auch die Frage, ob resorbiertes Cholin an gewissen Organen histologische Veränderungen herbeiführen kann, die den nach Bestrahlung an diesen Organen beobachteten Veränderungen gleichen, ist noch unentschieden. Auf der einen Seite wurden derartige Störungen nach subcutanen oder intravenösen Cholininjektionen aufgefunden: von Werner<sup>10)</sup>, Dorn<sup>11)</sup> an Hoden, von Exner und Sywek<sup>12)</sup> an Milz und Lymphdrüsen, von Werner und Lichtenberg<sup>13)</sup>, Dorn, Czécsi<sup>14)</sup> am Blutbild, von Sommer<sup>15)</sup> und Dorn an Ovarien der

<sup>1)</sup> J. H. Coriat, Amer. Journ. of Physiol. **12**, 353 (1905). — H. Mac Lean, Zeitschr. f. physiol. Chemie **55**, 360 (1908).

<sup>2)</sup> C. Vogt, l. c. S. 22.

<sup>3)</sup> Vgl. hierzu C. Vogt, l. c. S. 16ff.

<sup>4)</sup> Nesbitt, zit. nach Wood, Philadelphia monthly medical Journ. (1899), Juli.

<sup>5)</sup> J. H. Coriat, Amer. Journ. of Physiol. **12**, 353 (1905).

<sup>6)</sup> G. Schwarz, Archiv f. d. ges. Physiol. **100**, 532 (1903); Fortschr. auf d. Geb. d. Röntgenstrahlen **25**, 348 (1918).

<sup>7)</sup> R. Werner, Strahlentherapie **1**, 442 (1912); Deutsche med. Wochenschr. (1905), S. 691; Münch. med. Wochenschr. (1910), S. 1947; Med. Klin. **8**, 1160 (1912).

<sup>8)</sup> A. Exner u. E. Zdarek, Wiener klin. Wochenschr. (1905), S. 90.

<sup>9)</sup> R. St. Hoffmann, Wiener klin. Wochenschr. (1905), S. 925.

<sup>10)</sup> R. Werner, Med. Klin. **8**, 1160 (1912); Deutsche med. Wochenschr. **31**, 61 (1905).

<sup>11)</sup> J. Dorn, Experimentelle und histologische Untersuchungen zur Frage der chemischen Imitation der Strahlenwirkung. Inaug.-Diss. Heidelberg 1917.

<sup>12)</sup> A. Exner u. K. Sywek, Deutsche Zeitschr. f. Chir. **78**, 521 (1905).

<sup>13)</sup> R. Werner u. A. Lichtenberg, Deutsche med. Wochenschr. (1906), S. 1584.

<sup>14)</sup> St. Czécsi, Med. Klin. **8**, 1162 (1912).

<sup>15)</sup> M. P. Sommer, Über die Ovarialveränderungen bei Mäusen und Kaninchen nach Cholininjektionen. Inaug.-Diss. Freiburg 1915; auch Strahlentherapie **3**, 871 (1913).



Versuchstiere — aber andererseits wurden solche von Halberstätter und Rütten<sup>1)</sup> vermißt, oder wenn Veränderungen eintraten, waren sie nicht für Cholin spezifisch. (Letzteres gilt auch für die von Werner und Lichtenberg sowie von Hippel und Pagenstecher<sup>2)</sup> festgestellte Neigung der cholinbehandelten weiblichen Kaninchen zu Sterilität und Abort: Schenk<sup>3)</sup> konnte an Meerschweinchen diese Wirkung auch durch anorganische Salze auslösen.)

Aufs stärkste erschüttert wird die Wernersche Theorie von der Beteiligung abgespaltenen Cholins an der Strahlenwirkung durch die neuerlichen Feststellungen von Guggenheim und Löffler<sup>4)</sup> und von Gähwyler<sup>5)</sup>. Denn diese Autoren konnten, entgegen den älteren Angaben von Exner und Zdarek<sup>6)</sup> und von Benjamin und Reuss<sup>7)</sup> mit einwandfreier Methodik (Nachweis des acetylierten Cholins am Darm) keine Abspaltung von Cholin aus Lecithin bei der Röntgenbestrahlung nachweisen, und ebensowenig fand Gähwyler, daß der Cholingehalt im Gewebe oder Blut bestrahlter Tiere und Menschen ansteigt, wie Benjamin und Reuss für das Blut behauptet hatten.

**Allgemeines Vergiftungsbild.** Frösche werden wenige Minuten nach der Injektion von 100—250 mg Cholinchlorid — ebenso wirkt die lokal stark reizende Base [Wood<sup>8)</sup>] — unsicher in den Bewegungen, die Atmung erlischt und bald stellt sich unter Flimmern der Muskeln völlige Lähmung ein [Boehm<sup>9)</sup>].

Bei Säugetieren (0,5—1 g pro Kilogramm subcutan) erscheinen als erste Symptome Reizerscheinungen im autonomen Nervensystem: Tränen- und Speichelsekretion und Peristaltik des Darmes; dann folgen parethische Symptome: die Extremitäten werden schwach, das Tier hält Seitenlage ein und stirbt unter den Erscheinungen der Atemlähmung. Bei intravenöser Injektion können vor dem Tode Krämpfe auftreten. Katzen sind bedeutend empfindlicher als Kaninchen, besonders pflegen bei ihnen die Symptome viel rascher abzulaufen, so daß der Tod, wenn überhaupt, innerhalb der ersten 10—15 Minuten nach der subcutanen Injektion eintreten pflegt. [Boehm<sup>9)</sup>, Vogt<sup>10)</sup>, Desgrez und Chevalier<sup>11)</sup>, Pal<sup>12)</sup> u. a.].

**Resorption, Ausscheidung.** Über die Permeabilität der tierischen Zellen für Cholin liegt nur die Angabe von Tschachotin<sup>13)</sup> vor, daß die Cholinbase in Seeigelleier sehr leicht eindringt (verfolgt an dem Farbumschlag der mit Neutralrot gefärbten Eier).

Das Schicksal des Cholins ist noch nicht völlig aufgeklärt. Nach Verfütterung und Einspritzung unter die Haut wird kein Cholin im Harn aufgefunden [Wood<sup>8)</sup>, Guggenheim und Löffler<sup>4)</sup>, Ellinger<sup>14)</sup>], und nach intravenöser Injektion selbst großer Dosen tritt nur wenig Cholin in den Harn

<sup>1)</sup> L. Halberstätter u. F. Rütten, Strahlentherapie **5**, 787 (1915).

<sup>2)</sup> v. Hippel u. Pagenstecher, Münch. med. Wochenschr. (1907), S. 452.

<sup>3)</sup> F. Schenk, Deutsche med. Wochenschr. (1910), S. 1130.

<sup>4)</sup> M. Guggenheim u. W. Löffler, Biochem. Zeitschr. **74**, 20 (1916).

<sup>5)</sup> M. Gähwyler, Fortschr. auf d. Geb. d. Röntgenstrahlen **25**, 41 (1918).

<sup>6)</sup> A. Exner u. E. Zdarek, Wien. klin. Wochenschr. (1905), S. 20.

<sup>7)</sup> F. Benjamin u. A. v. Reuss, Wiener klin. Wochenschr. (1906), S. 793.

<sup>8)</sup> H. C. Wood, Philadelphia monthly medical Journ. (1899), Juli.

<sup>9)</sup> R. Boehm, Archiv f. experim. Pathol. u. Pharmakol. **19**, 87 (1886).

<sup>10)</sup> K. Vogt, Sitzungsber. u. Abhandl. der naturforsch. Gesellschaft zu Rostock **1** (1909); Neue Folge **1**.

<sup>11)</sup> A. Desgrez u. J. Chevalier, Compt. rend. de l'Acad. des Sc. **146**, 89 (1908).

<sup>12)</sup> J. Pal, Zeitschr. f. experim. Pathol. u. Ther. **9**, 191 (1911).

<sup>13)</sup> S. Tschachotin, Münch. med. Wochenschr. **59**, 2379 (1912).

<sup>14)</sup> P. Ellinger, Münch. med. Wochenschr. **61**, 2336 (1914).

über [Mott und Halliburton<sup>1)</sup>, Donath<sup>2)</sup>, Guggenheim und Löffler, Ellinger]. Auch bei Fröschen waren die Versuche, nach Injektion hoher Dosen Cholin im Harn nachzuweisen, vergeblich [Vogt<sup>3)</sup>].

Das eingespritzte Cholin verschwindet aus dem Blute sehr rasch [Ellinger, R. Hunt<sup>4)</sup>, Guggenheim und Löffler], so daß schon 11 Minuten nach 5 mg Cholinchlorid pro Kilo, einem Kaninchen intravenös gegeben, der Cholingehalt des Blutes auf den Normalwert abgesunken ist [R. Hunt]. Die Hauptmenge des Cholins wird in einigen Geweben gespeichert; besonders die Haut nimmt große Mengen des injizierten Cholins (bis zur Hälfte) auf und hält die Substanz lange fest. Auch die Nebennieren und Ovarien speichern Cholin, während Muskeln, Leber, Milz und Nieren keine Cholinzunahme aufweisen [Ellinger]. Guggenheim<sup>5)</sup> konnte neuerdings keine Cholin-speicherung in Geweben feststellen. Es wird anscheinend nur ein kleiner Teil des Cholins sogleich zersetzt; als Ort eines Abbaus kommt die Leber in Betracht, denn diese entzieht cholinhaltiger Durchspülungsflüssigkeit einen kleinen Teil der Substanz [Guggenheim und Löffler]. Der Abbau scheint beim Kaninchen (nach 2 g per os) z. T. zur Abspaltung von Methylalkohol oder zur Bildung von Ameisensäure aus der nach der Entmethylierung übrigbleibenden Methyloxäthylamengruppe zu führen [v. Hösslin<sup>6)</sup>].

Daneben findet nach Riesser<sup>7)</sup> eine Synthese des Cholins mit Harnstoff zu Kreatin statt. Denn durch Cholininjektionen steigt die als Kreatinin bestimmte Kreatinmenge des Kaninchenharnes an (z. B. von dem normalen 24 stündigen Durchschnittswert von 16,8 mg pro Kilogramm nach 2 mal 0,5 g Cholinchlorid auf 20,6 mg) und die Muskelkreatinmenge nimmt nach Cholininjektionen meist etwas zu [siehe auch Shanks<sup>8)</sup>].

Einige Versuche weisen auf die Beteiligung der Nebennieren bei der Cholinzerstörung hin. Schon Gautrelet<sup>9)</sup> fand den Cholingehalt des Blutes von Tieren, deren Nebennieren exstirpiert worden waren, erhöht, R. Hunt<sup>4)</sup> bestätigte diesen Befund, und Loewi und Gettwert<sup>10)</sup> stellten eine Zunahme der Wirksamkeit des Cholins bei Fröschen fest, deren Nebennieren entfernt worden waren: während normalerweise 50 mg Cholin eine nur sehr geringe Herzverlangsamung bewirkt, wird bei nebennierenlosen Fröschen das Herz durch diese Dose diastolisch stillgestellt. (Auch Albanese und Marino-Zuco hatten eine Resistenzverminderung der nebennierenlosen Frösche gegen Cholin-Neurin-Gemische konstatiert; vgl. das Neurinkapitel.)

**Wirkung auf das Blut.** In vitro hat das Cholinchlorid keine hämolytischen Eigenschaften [Vogt<sup>3)</sup>]. Nach der subcutanen Injektion größerer Cholinmengen zeigt das Blutbild der Kaninchen eine nach 5—6 Stunden auf dem Maximum anlangende hochgradige Abnahme der Leukocytenzahlen, die nach Kalilauge nicht erhalten wurde [Werner und Lichtenberg<sup>11)</sup>]. So konnte

<sup>1)</sup> F. W. Mott u. W. D. Halliburton, *Philosoph. Transactions of the Roy. Soc. of London*, Ser. B, **191**, 211 (1899).

<sup>2)</sup> J. Donath, *Zeitschr. f. physiol. Chemie* **39**, 526 (1903).

<sup>3)</sup> K. Vogt, l. c.

<sup>4)</sup> R. Hunt, *Journ. of Pharmacol. and experim. Therap.* **7**, 301 (1915).

<sup>5)</sup> M. Guggenheim, *Die proteinogenen Amine*. 1920. S. 73.

<sup>6)</sup> H. v. Hösslin, *Beiträge z. chem. Physiol. u. Pathol.* **8**, 27 (1906).

<sup>7)</sup> O. Riesser, *Zeitschr. f. physiol. Chemie* **86**, 415 (1913); **90**, 221 (1914).

<sup>8)</sup> W. F. Shanks, *Journ. of Physiol.* **55**, S. VIII (1921).

<sup>9)</sup> Gautrelet, *Compt. rend. de l'Acad. des Sc.* **66**, I, 1040 (1909).

<sup>10)</sup> O. Loewi u. W. Gettwert, *Archiv f. d. ges. Physiol.* **158**, 24 (1914).

<sup>11)</sup> R. Werner u. A. Lichtenberg, *Deutsche med. Wochenschr.* 1906, S. 22; siehe J. Dorn, l. c.; St. Czécsi, l. c.; L. Halberstätter u. F. Rütten, l. c.

nach 0,5 g Cholin ein Sinken des Normalwertes von 10 000 Leukocyten bis auf 400 herunter beobachtet werden, meist war aber die Wirkung schwächer.

**Allgemeine Pharmakologie.** Es sei auf die Ausführungen im Abschnitt Acetylcholin hingewiesen.

**Wirkung auf das Zentralnervensystem.** Da sich die vorliegenden Versuche widersprechen, ist aus ihnen nicht zu entscheiden, ob das Cholin als zentrales Krampfgift anzusprechen ist. Denn während Mott und Halliburton<sup>1)</sup> bei Kaninchen nach intravenöser Injektion oder nach Einspritzen der Lösung durch den peripheren Carotisstumpf unmittelbar in das Gehirn hinein nie Krämpfe erzielten, gibt auf der anderen Seite Pal<sup>2)</sup> an, daß auch nach der Abtrennung des Rückenmarkes vom Gehirn auf Cholininjektionen Konvulsionen auftreten; Donath<sup>3)</sup> sah diese dann besonders heftig zur Ausbildung kommen, wenn er das Gift intracerebral oder subdural injizierte, doch bedürfen diese Angaben erneuter Nachprüfung, da weder Wood<sup>4)</sup> bei Fröschen, noch Mott und Halliburton bei Affen durch örtliche Einwirkung von Cholinlösungen auf die Großhirnrinde Krämpfe auslösen konnten.

Die motorischen Lähmungen haben bei Kalt- und Warmblütern keinen rein peripheren Ursprung. Nach dem Tode der Tiere ist nämlich die Erregbarkeit der Muskeln bei indirekter Reizung vom Nerven aus häufig nicht völlig erloschen [Vogt]. Wood konnte denn auch bei Fröschen und Lussana<sup>5)</sup> bei Schildkröten nach Injektion von Cholin resp. bei der Durchströmung der Tiere mit Cholinlösungen (bis zu 1/2%) eine Herabsetzung der Rückenmarks-reflexerregbarkeit nachweisen.

**Wirkung auf den Kreislauf 1. des Kaltblüters.** Die beim Warmblüter sehr ausgesprochene muscarinartige Herzwirkung des Cholins ist bei den Kaltblütern nur angedeutet. Kleine Dosen (bis 0,05 g Chlorid) sind nach der subcutanen Injektion bei Fröschen entweder ohne Wirkung auf die Pulsfrequenz [Gram<sup>6)</sup>] oder die Pulszahlen sinken nur wenig ab [Boehm<sup>7)</sup>, Golowinski<sup>8)</sup>, Loewi und Gettwert<sup>9)</sup>], zu diastolischen Stillständen kommt es aber erst durch Einwirkung sehr großer Dosen (0,5 g, [Berlin<sup>10)</sup>]). Atropin wirkt antagonistisch, doch wird die ursprüngliche Frequenz nur selten wieder ganz erreicht.

Am isolierten Herzen ist die Cholinwirkung recht unbedeutend. Nach Wood<sup>4)</sup> bewirkt selbst 5proz. Lösung keinen Stillstand. Mott und Halliburton<sup>1)</sup> beobachteten nach Auftropfen von 2proz. Lösung nur eine durch Atropin zum Teil zu behebende Verlangsamung, Waller und Sowton<sup>11)</sup> durch 2 1/2proz. Lösung diastolischen Stillstand, andere Autoren<sup>12)</sup> erhielten

<sup>1)</sup> F. W. Mott u. W. D. Halliburton, *Philosoph. Transactions of the Roy. Soc. of London*, Ser. B, **191**, 211 (1899).

<sup>2)</sup> J. Pal, *Zeitschr. f. experim. Pathol. u. Ther.* **9**, 191 (1911).

<sup>3)</sup> J. Donath, *Zeitschr. f. physiol. Chemie* **39**, 526 (1903).

<sup>4)</sup> H. C. Wood, *Philadelphia monthly medical Journ.* 1899, Juli.

<sup>5)</sup> F. Lussana, *Arch. intern. de Physiol.* **12**, 199 (1912).

<sup>6)</sup> Ch. Gram, *Archiv f. experim. Pathol. u. Pharmakol.* **20**, 116 (1886).

<sup>7)</sup> R. Boehm, *Archiv f. experim. Pathol. u. Pharmakol.* **19**, 87 (1885).

<sup>8)</sup> G. Golowinski, *Archiv f. d. ges. Physiol.* **157**, 136 (1914).

<sup>9)</sup> O. Loewi u. W. Gettwert, *Archiv f. d. ges. Physiol.* **158**, 29 (1914).

<sup>10)</sup> E. Berlin, *Zeitschr. f. Biol.* **57**, 1 (1912).

<sup>11)</sup> A. D. Waller u. S. C. M. Sowton, *Proceed. of the Roy. Soc. of London* **72**, 320 (1904).

<sup>12)</sup> K. Vogt, *Sitzungsber. u. Abhandl. der naturforsch. Gesellschaft zu Rostock*, Neue Folge **1**, 1 (1909). — F. Lussana, *Arch. di Fisiol.* **10**, 373 (1912). — G. Golowinski, l. c. — O. Loewi u. W. Gettwert, l. c. — A. Genelli, *Arch. di Farm. speriment.* **17**, 193 (1914). — R. Hunt, *Journ. of Pharmacol. and experim. Therap.* **7**, 301 (1915). — Y. Ozaki, *Act. schol. med. Kioto* **2**, 144 (1918). — O. Loewi, *Archiv f. d. ges. Physiol.* **187**, 123 (1921).



dagegen schon durch schwächere Konzentrationen (bis zu 1 : 3000) erhebliches Absinken der Pulsfrequenz und zum Teil sogar längere diastolische Stillstände. In eigenen Versuchen konnte ich mich davon überzeugen, daß selbst mehrprozentige Lösungen von reinem Cholinchlorid in der Regel nur sehr schwache muscarinartige Wirkung auf das isolierte Esculentenherz äußern, und daß diastolische Stillstände durch 1proz. Lösungen Ausnahmerscheinungen sind (vgl. Abb. 4).

Nach Clark<sup>1)</sup> wirkt Cholinchlorid auf das erschöpfte, künstlich gespeiste Froschherz nicht belebend. Lipide schwächen die inotrope Cholinwirkung auf das Froschherz ab [Loewi<sup>2)</sup>].

2. des Säugetieres. In den sehr zahlreichen Experimenten, die sich mit dem Einfluß des intravenös injizierten Cholins auf den Blutdruck beschäftigen,

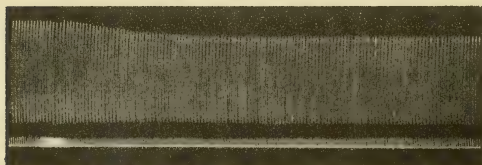
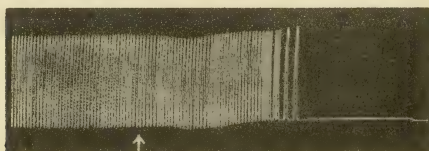


Abb. 4. Isolierte Esculentenherzen. An der markierten Stelle wird die Ringerlösung (1 ccm) durch die gleiche Menge von 1 resp. 0,5 proz. Cholinchloridlösung ersetzt. Zeit in Sekunden.

ist man nicht zu einem ganz einheitlichen Resultat gekommen. Der Mangel an Übereinstimmung dürfte weniger in Unreinheiten der Präparate begründet sein, als in der Tatsache, daß die Blutdruckwirkung die Resultante zweier voneinander unabhängig und nach entgegengesetzter Richtung wirkender Kräfte ist. Die zuerst auftretende Änderung des Blutdrucks besteht in einer kurzdauernden aber starken Senkung. Der Schwellenwert für diese Wirkung

liegt bei 0,1 mg pro Kilo für das Kaninchen, bei 0,08 mg pro Kilo für den Hund und bei 0,02 mg pro Kilo für die Katze [Ozaki<sup>3)</sup>, siehe auch Hunt und Taveau<sup>4)</sup>, Berlin<sup>5)</sup>], und zwar ist die Senkung bei Dosen bis zu 5 mg die einzige Wirkung [Abderhalden und Müller<sup>6)</sup>]. Ihre Natur ist sicher gestellt: eine Durchtrennung der Vagi verhindert oder beeinflußt sie nicht [Asher und Wood<sup>7)</sup>, Halliburton<sup>8)</sup>, Abderhalden und Müller<sup>6)</sup>, Berlin, Mendel, Underhill und Renshaw<sup>9)</sup>, Ozaki], und auch die Lähmung

<sup>1)</sup> A. J. Clark, Journ. of Physiol. **47**, 66 (1913/14).

<sup>2)</sup> O. Loewi, Arch. f. d. ges. Physiol. **187**, 123 (1921).

<sup>3)</sup> Y. Ozaki, Act. scholae med. Kioto **2**, 144 (1918).

<sup>4)</sup> R. Hunt u. R. de M. Taveau, The effects of a number of derivatives of choline and analogous compounds on the blood-pressure. Public Health and Marine-Hosp. Service of the United States. Bulletin Nr. 73; vgl. Versuchsprotokolle.

<sup>5)</sup> E. Berlin, Zeitschr. f. Biol. **57**, 1. (1912).

<sup>6)</sup> F. Müller, Archiv f. d. ges. Physiol. **134**, 289 (1910). — E. Abderhalden u. F. Müller, Zeitschr. f. physiol. Chemie **74**, 253 (1911). — F. Müller, Med. Klin. **6**, 883 (1910).

<sup>7)</sup> L. Asher u. H. Wood, Zeitschr. f. Biol. **37**, 307 (1899).

<sup>8)</sup> W. D. Halliburton, Ergebnisse der Physiologie **4**, 24 (1905).

<sup>9)</sup> L. B. Mendel, Fr. P. Underhill u. R. R. Renshaw, Journ. of Pharmacol. and experim. Therap. **3**, 649 (1912).

der intrakardialen Hemmungsapparate durch Nicotin ist ohne hemmenden Einfluß [Mott und Halliburton<sup>1)</sup>, Hunt und Taveau<sup>2)</sup>], während Atropin die Senkung vollkommen verhindert<sup>3)</sup>, Mendel und Underhill<sup>4)</sup>, Busquet und Pachon<sup>5)</sup>, Mott<sup>6)</sup>, Ozaki]. (Nach Pal<sup>7)</sup> soll dagegen Atropin die Senkung nicht aufheben). Während oder auch nach der Senkung wird eine mäßige Verlangsamung des Pulsschlages bemerkt, die ebenfalls durch Atropin verhindert wird; dieser Verlangsamung geht beim Hund eine kurze Beschleunigung voraus [Formànek<sup>8)</sup>, Desgrez und Chevalier<sup>9)</sup>]. (Nach Müller hebt Atropin die Pulsverlangsamung nicht auf). Cholin bewirkt also eine periphere Reizung der vom Vagus beeinflussten Herzfunktionen nach Art des Muscarins (vgl. Abb. 5).

Die zweite, blutdrucksteigernde Wirkung wird nur nach größeren Dosen (5–20 mg pro Kilogramm intravenös) deutlich erhalten, falls nicht die sie leicht überdeckende Hemmung des Herzens durch Atropin verhindert wurde.

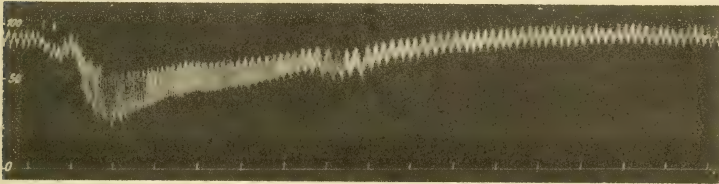


Abb. 5. Blutdruck des Kaninchens. Intravenöse Injektion von 15 mg Cholinchlorid pro Kilogramm. Membranmanometer. Zeitmarkierung = 10 Sekunden.

Art und Tiefe der Narkose sind von hohem Einfluß [Ozaki]. Die Drucksteigerung ist nicotinartiger Natur [Dale<sup>10)</sup>], denn sie fehlt dann, wenn nach großen, lähmenden Nicotindosen keine Nicotinblutdrucksteigerung mehr erzielt werden kann. Unterstützt wird sie durch eine fördernde Wirkung auf das Herz. Hunt und Taveau sahen bei der Myokardiographie eine Zunahme der systolischen Kontraktionen, während die Diastolen unverändert blieben oder nur wenig zunahmen; sie vergleichen diese Wirkung mit der von Adrenalininjektionen.

An den Gefäßen wird während der Drucksteigerung eine Verengung beobachtet: das Nierenvolumen nimmt ab [Busquet und Pachon<sup>5)</sup>]. Da die Steigerung durch tiefe Choralhydratnarkose erst dann unterdrückt werden konnte, wenn auch die asphyktische Reizung unwirksam war, nahmen Asher und Wood als wesentlichen Angriffsort die Zentren der Medulla an. Pilcher und Sollmann<sup>11)</sup> erhielten jedoch an den unabhängigen vom allgemeinen Kreis-

<sup>1)</sup> W. D. Halliburton, l. c.

<sup>2)</sup> Hunt u. Taveau, l. c. S. 15.

<sup>3)</sup> Siehe bei <sup>5-9</sup> Seite 586.

<sup>4)</sup> L. B. Mendel u. Fr. P. Underhill, Zentralbl. f. Physiol. **24**, 251 (1910).

<sup>5)</sup> H. Busquet u. V. Pachon, Compt. rend. de la Soc. de Biol. **67**, 219 (1909).

<sup>6)</sup> F. W. Mott, Brit. med. Journ. (1902), S. 925.

<sup>7)</sup> J. Pal, Zeitschr. f. experim. Pathol. u. Ther. **9**, 191 (1911).

<sup>8)</sup> Formànek, Arch. intern. de Pharm. et de Thér. **10**, 177 (1902).

<sup>9)</sup> A. Desgrez u. J. Chevalier, Compt. rend. de l'Acad. des Sc. **146**, 89 (1908).

<sup>10)</sup> H. H. Dale, Journ. of Pharmacol. and experim. Therap. **6**, 147 (1914).

<sup>11)</sup> J. D. Pilchers u. T. Sollmann, Journ. of Pharmacol. and experim. Therap. **6**, 381 (1915).

lauf durchströmten Eingeweideorganen ihrer Versuchshunde auf Cholininjektion in den allgemeinen Kreislauf nur selten eine Volumabnahme jener Organe, meist dagegen eine Volumzunahme, und da Mott und Halliburton, Formànek, Pal und Ozaki auch nach der Zerstörung des ganzen Rückenmarkes und nach Splanchnicusdurchschneidung Blutdrucksteigerung beobachteten, scheinen die Gefäßzentren an der Drucksteigerung nicht oder nur wenig beteiligt zu sein. Die trotz Rückenmarkausschaltung noch positiven Ergebnisse schließen die von Abderhalden und Müller geäußerte Annahme aus, daß die Blutdrucksteigerung nur sekundäre Folge der zudem, wie erwähnt, nicht regelmäßig auftretenden, zentral ausgelösten Krämpfe sei.

Die Versuche an überlebenden Organen verliefen nicht eindeutig. Während nach Lohmann<sup>1)</sup> und Weiß<sup>2)</sup> die Zugabe von großen Dosen Cholinchlorid (0,6%) zu überlebenden Carotisstreifen des Rindes ohne Einfluß oder von geringer tonussteigernder Wirkung ist, fanden Eppinger und Heß<sup>3)</sup> eine Erweiterung peripherer Arterien durch Cholin. Müller und Ozaki beobachteten an verschiedenen Warmblütergefäßpräparaten als Hauptwirkung eine Erweiterung, der eine schwache Verengung folgte. Atropin unterdrückt nach ihnen die erweiternde Wirkung. Entgegen Samelson<sup>4)</sup> reagieren auch die Blutgefäße des Frosches auf Cholinchlorid, und zwar teils mit reiner Erweiterung, teils mit anfänglicher Erweiterung und nachfolgender Verengung [Handovsky und Pick<sup>5)</sup>, Ozaki].

Mott und Halliburton erzielten durch lokale Applikation von Cholinlösungen auf den Darm eine Gefäßerweiterung. Die Hirngefäße zeigten keine Änderungen ihres Durchmessers. Nach Zondek und Frankfurter<sup>6)</sup> antworten die Lungengefäße der Katze auf Cholininjektionen in die Vene mit Erweiterung, Cavina<sup>7)</sup> beobachtete bei Kaninchen nach intravenöser Injektion Ödem der Lungen.

Am überlebenden isolierten Kaninchenherzen verursacht Cholinchlorid (über 0,02%) eine Verkleinerung der Hubhöhe und Verlangsamung des Rhythmus [Lohmann<sup>8)</sup>, Ozaki].

**Wirkung auf die Atmung.** Der nach der subcutanen Injektion des Cholins den Tod verursachende definitive Atemstillstand ist von dem wenige Sekunden nach der intravenösen Injektion von 10—20 mg pro Kilogramm eintretenden Stillstand [Gaethgens<sup>9)</sup>, Ozaki u. a.] zu trennen. Während über die Natur des ersteren keine genaueren Experimente vorliegen und sich nur feststellen läßt, daß er zu einer Zeit eintritt — sowohl bei Säugetieren wie bei Fröschen —, in der eine völlige Lähmung der quergestreiften Muskulatur nicht vorliegt, daß er also vermutlich durch einen zentralen Angriff herbeigeführt wird, ist über den primären Respirationsstillstand bekannt, daß er durch Atropininjektion verhindert wird [Boehm<sup>10)</sup>] und ebenfalls nicht curareartigen Ursprungs ist [Asher

<sup>1)</sup> A. Lohmann, Zeitschr. f. Biol. **56**, 1 (1911).

<sup>2)</sup> S. Weiss, Archiv f. d. ges. Physiol. **181**, 213 (1920).

<sup>3)</sup> H. Eppinger u. L. Heß, Zeitschr. f. experim. Pathol. u. Ther. **5**, 622 (1909).

<sup>4)</sup> S. Samelson, Archiv f. experim. Pathol. u. Pharmacol. **66**, 347 (1911). Siehe dagegen: J. Bauer u. A. Fröhlich, Archiv f. experim. Pathol. u. Pharmacol. **84**, 33 (1918).

<sup>5)</sup> H. Handovsky u. E. P. Pick, Archiv f. experim. Pathol. u. Pharmacol. **71**, 89 (1913).

<sup>6)</sup> B. Zondek u. W. Frankfurter, Archiv (f. Anat. u.) Physiol. **1914**, S. 565.

<sup>7)</sup> G. Cavina, Arch. per le Scienze med. **36**, 1 (1912).

<sup>8)</sup> A. Lohmann, Archiv f. d. ges. Physiol. **122**, 203 (1908).

<sup>9)</sup> Gaethgens, Dorpater med. Zeitschr. **4** (2), 185. Zit. nach Jahresber. über die Leistungen u. Fortschritte in der ges. Medizin **8**, 386 (1873).

<sup>10)</sup> R. Boehm, Archiv f. experim. Pathol. u. Pharmacol. **19**, 87 (1885).



und Wood<sup>1)</sup>]. Vor der Lähmung, die bei großen Dosen (Katze, 60 mg) viele Minuten lang anhalten kann [Boehm] und in passiver Expirationsstellung eintritt, wird bei kleinen Dosen häufig eine ganz kurze Erregung bemerkt [Asher und Wood, Lohmann<sup>2)</sup>, Pilchers und Sollmann]. (Wood<sup>3)</sup> gibt dagegen an, daß weder Vagotomie noch Atropin den Atmungsstillstand verhindern.)

Die Bronchialmuskulatur wird bei den verschiedenen Säugetieren nicht gleichsinnig beeinflusst. Denn Jackson<sup>4)</sup> beobachtete bei der Lungenplethysmographie künstlich atmender Hunde durch größere Cholinchloriddosen intensive Erweiterung der mit Pilocarpin verengten Bronchien, während Baehr, Fröhlich und Pick<sup>5)</sup> an der Meerschweinchenlunge nach intravenöser Cholininjektion oder Durchströmung mit 1 pro milliger Cholinchloridlösung bronchoconstrictorische Starre erzielten, die durch Adrenalin antagonistisch beeinflusst wurde. Die Bronchialmuskulatur der Katze wird durch Cholin nicht beeinflusst [Zondek und Frankfurter].

**Wirkung auf die Drüsen.** Die vom parasympathischen Nervensystem innervierten Drüsen werden von Cholin erregt: nach der subcutanen Vergiftung sind bei den Säugetieren Speichel- und Tränensekretion die ersten Symptome, und bei Katzen tritt Schweißsekretion auf [Müller<sup>6)</sup>]. Die Speichelsekretion, die bei Katzen und Hunden schon auf  $\frac{1}{2}$ —1 mg Cholinchlorid subcutan erscheint [v. Fürth und Schwarz<sup>7)</sup>] und die entgegen der Angabe von Modrakowski<sup>8)</sup> auch durch frische Lösungen reinsten Cholinsalzes herbeigeführt wird [Abderhalden und Müller<sup>9)</sup>], hat den Charakter der nach Chordareizung auftretenden Sekretion [Frank und Isaac<sup>10)</sup>]. Sie erreicht bei Steigerung der Dose hohe Werte; so erhielt Desgrez<sup>11)</sup> durch 10 mg pro Kilogramm bei einem Hunde eine Zunahme auf das Vierzigfache des Normalwerts. Chordadurchtrennung verhindert die erregende Wirkung nicht [Modrakowski, Versuche mit unreinem Präparat], während Atropin die Speichelwirkung [Boehm<sup>12)</sup>, v. Fürth und Schwarz] und ebenso die Tränenwirkung und Trachealsekretion [Pal<sup>13)</sup>] vollkommen unterdrückt.

Die Pankreassekretion wird bei Hunden und Kaninchen ebenfalls durch Cholin stark gefördert, und zwar liegen die wirksamen Schwellenwerte etwa bei  $\frac{1}{10}$  mg Cholinchlorid pro Kilogramm Hund, intravenös injiziert [v. Fürth und Schwarz]. (Nach Dixon und P. Hamill<sup>14)</sup> ist die Wirkung des Cholins auf die Pankreassekretion des Hundes nur eine ganz unbedeutende.) Launoy<sup>15)</sup> erhielt etwa denselben sekretorischen Effekt, wie durch gleich große Dosen

<sup>1)</sup> L. Asher u. H. Wood, Zeitschr. f. Biol. **37**, 307 (1899).

<sup>2)</sup> A. Lohmann, Zeitschr. f. Biol. **56**, 1 (1911).

<sup>3)</sup> H. C. Wood, Philadelphia monthly med. Journ. (1899), Juli.

<sup>4)</sup> D. E. Jackson, Journ. of Pharmacology and experim. Therapeutics **4**, 291 (1913), siehe auch J. Roca, ebenda, **18**, 1 (1921).

<sup>5)</sup> G. Baehr u. E. Pick, Archiv f. experim. Pathol. u. Pharmacol. **74**, 41 (1913).  
— A. Fröhlich u. E. Pick, Archiv f. experim. Pathol. u. Pharmacol. **74**, 92 (1913).

<sup>6)</sup> F. Müller, Archiv f. d. ges. Physiol. **134**, 289 (1910).

<sup>7)</sup> O. v. Fürth u. C. Schwarz, Archiv f. d. ges. Physiol. **124**, 427 (1908).

<sup>8)</sup> G. Modrakowski, Archiv f. d. ges. Physiol. **124**, 601 (1908).

<sup>9)</sup> E. Abderhalden u. F. Müller, Zeitschr. f. physiol. Chemie **74**, 253 (1911).

<sup>10)</sup> E. Frank u. S. Isaac, Zeitschr. f. experim. Pathol. u. Ther. **7**, 326 (1910).

<sup>11)</sup> A. Desgrez, Compt. rend. de l'Acad. des Sc. **135**, 52 (1902).

<sup>12)</sup> R. Boehm, Arch. f. experim. Pathol. u. Pharmacol. **19**, 87 (1885).

<sup>13)</sup> J. Pal, Zeitschr. f. experim. Pathol. u. Ther. **9**, 191 (1911).

<sup>14)</sup> W. E. Dixon u. P. Hamill, Journ. of Physiol. **38**, 314 (1909).

<sup>15)</sup> L. Launoy, Compt. rend. de la Soc. de Biol. **72**, 1068 (1912).

von Tetramethylammoniumchlorid. Atropin ist wieder ein Antagonist der Cholinpankreaswirkung; die Vagotomie ist dagegen nicht nur ohne hemmenden Einfluß, sie steigert sogar die Empfindlichkeit der Drüse gegen Cholin, so daß v. Fürth und Schwarz eine Hemmung der normalen Pankreaswirkung des Cholins durch Vagusfasern annehmen.

Weiter wird die Gallenabgabe vermehrt. Der Gallenfluß erscheint je nach Tierart in verschiedener Stärke, und er beruht nach Wood<sup>1)</sup> nicht auf einer Mehrsekretion von Galle, sondern auf Zunahme der Gallenblasenkontraktionen. Bei Hunden stieg die aus eingeführten Ureterenkanülen austropfende Harnmenge bis auf das Dreifache an [Desgrez<sup>2)</sup>]. Diese diuretische Wirkung ist in ihrem Wesen nicht näher untersucht, Pal<sup>3)</sup> vermißte sie in seinen Versuchen, und Abl<sup>4)</sup> sah beim Menschen Hemmung der Diurese.

Die Sekretion von Liquor cerebrospinalis wird durch Cholin nicht vermehrt [Dixon und Halliburton<sup>5)</sup>].

**Wirkung auf die motorischen Nervenendigungen.** Nach dem Tode von cholinvergifteten Fröschen ist eine totale Lähmung der Enden der die quergestreiften Muskeln versorgenden Nerven nur in einem Teil der Fälle nachzuweisen, häufig ist die Muskeleerregbarkeit bei Reizung vom Nerven aus nur herabgesetzt [Boehm<sup>6)</sup>]. Besser als bei Fröschen wird die curarinartige Wirkung bei Kröten erhalten [Vogt<sup>7)</sup>]. Eine Vorstellung über die Schwäche der curarinartigen Wirkung geben die Versuche Boehms<sup>8)</sup> an isolierten Froschmuskeln. Während die eben noch totalen motorischen Block verursachende Konzentration für Curarin bei 0,00001% liegt, ist zu dem gleichen Effekt eine 0,35proz. Cholinchloridlösung notwendig (= 1 : 35 000). Ob der lähmenden Wirkung des Cholins auf die motorischen Nervenendigungen eine erregende vorangeht, wie nach kurzen Angaben von Pal<sup>9)</sup> und Abderhalden und Müller<sup>10)</sup> zu vermuten, ist nicht näher untersucht.

**Wirkung auf den Muskel.** Wenn isolierte Froschmuskeln in Lösungen von Cholinchlorid eingetaucht werden, erfolgt ein steiler Tonusanstieg, der sich spontan wieder ausgleicht. Diese Kontraktion läßt sich auch an umschriebenen Muskelstellen auslösen. Sie erfolgt durch direkten Angriff an der Muskelsubstanz, da sie auch nach vorausgehender allgemeiner Curarisierung des Frosches eintritt [Boehm<sup>11)</sup>]. Am Krötenmuskel ist die Contracturwirkung nur gering, aber nach jeder Reizung des Muskels bleibt ein erheblicher Verkürzungsrückstand zurück. Atropin löst die Contractur [Riesser<sup>12)</sup>]. Lussana<sup>13)</sup> konstatierte neben dieser lokalen Tonuszunahme an Fröschen, deren Gastrocnemius von der Blutzirkulation ausgeschlossen war, eine zweite, zentral ausgelöste Zunahme des Tonus. Die Kontraktionshöhe der direkt gereizten cholinvergifteten Froschmuskeln bleibt ganz unverändert [Halliburton<sup>14)</sup>, Lussana] und die Arbeits-

<sup>1)</sup> H. C. Wood, Philadelphia monthly med. Journ. 1899, Juli.

<sup>2)</sup> A. Desgrez, l. c.

<sup>3)</sup> J. Pal, l. c.

<sup>4)</sup> R. Abl, Archiv f. experim. Pathol. u. Pharmakol. **74**, 119 (1913).

<sup>5)</sup> W. E. Dixon u. W. D. Halliburton, Journ. of Physiol. **47**, 215 (1913/14).

<sup>6)</sup> R. Boehm, Archiv f. experim. Pathol. u. Pharmakol. **19**, 87 (1885).

<sup>7)</sup> K. Vogt, Sitzungsber. u. Abhandl. der naturforsch. Gesellschaft zu Rostock. Neue Folge **1**, 1 (1909).

<sup>8)</sup> R. Boehm, Archiv f. experim. Pathol. u. Pharmakol. **63**, 177 (1910).

<sup>9)</sup> J. Pal, Zentralbl. f. Physiol. **24**, 1 (1910).

<sup>10)</sup> E. Abderhalden u. F. Müller, Med. Klin. **6**, 883 (1910).

<sup>11)</sup> R. Boehm, Archiv f. experim. Pathol. u. Pharmakol. **58**, 265 (1908).

<sup>12)</sup> O. Rießer, Archiv f. experim. Pathol. u. Pharmakol. **91**, 342 (1921).

<sup>13)</sup> F. Lussana, Arch. intern. de Physiol. **12**, 119 (1912).

<sup>14)</sup> W. D. Halliburton, Journ. of Physiol. **26**, 229 (1900/01).

maxima werden nicht erhöht [Golowinski<sup>1)</sup>], während in starke Cholinlösungen (1—5%) gelegte Muskeln ihre Erregbarkeit schließlich einbüßen können [Wood]. Es ist wohl die beschriebene Tonussteigerung, die die von Henze<sup>2)</sup> an isolierten Froschmuskeln bei Eintauchen in 0,12—0,25 proz. Cholinchloridlösungen beobachteten starken Demarkationsströme verursacht.

Pal gibt an, daß die durch Curareinjektionen erzielte völlige Lähmung der Muskulatur der Säugetiere durch Cholin durchbrochen werden kann. Der Mechanismus dieses Antagonismus ist nicht näher bekannt; die nach Cholininjektionen beobachteten Muskelzuckungen könnten vielleicht auf eine anfängliche Erregung der motorischen Nervenendigungen durch Cholin hinweisen.

**Wirkung auf den Nerv.** Versuche, die Waller und Sowton<sup>3)</sup> über den Einfluß des Cholinchlorids auf das elektromotorische Verhalten der Froschischidiaci anstellten, und Woods Experimente zeigen, daß Lösungen bis zu 4%

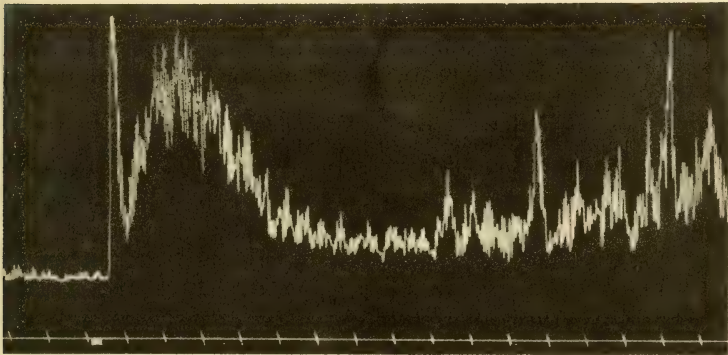


Abb. 6. Kaninchendarm in situ. Intravenöse Injektion von 12 mg Cholinchlorid pro Kilogramm: lang anhaltende Peristaltik. Zeitmarkierung = Minuten.

ohne jeden Einfluß auf den Nervenstamm sind; die schwache Wirkung stärkerer Lösungen dürfte wohl kaum spezifischer Natur sein.

**Wirkung auf den Darm.** Säugetiere zeigen nach Cholininjektionen vermehrte Peristaltik, die durch Atropin aufgehoben werden kann [Boehm<sup>4)</sup>, Vogt<sup>5)</sup>]. Nach Pal<sup>6)</sup> tritt vor der Erregung des Darmes eine langanhaltende Ruhigstellung ein, die die Folge einer Gefäßkontraktion im Darmgebiet sein soll; doch konnte in eigenen Versuchen (Abb. 6) in der Regel eine primäre starke Steigerung der Peristaltik ohne Hemmung, die nur gelegentlich vor dieser erschien, beobachtet werden. Bei Katzen, deren Magendarmbewegungen im Röntgenbild beobachtet wurden, stellte Le Heux<sup>7)</sup> fest, daß intravenöse

<sup>1)</sup> G. Golowinski, Archiv f. d. ges. Physiol. **157**, 136 (1914).

<sup>2)</sup> M. Henze, Archiv f. d. ges. Physiol. **92**, 451 (1912).

<sup>3)</sup> S. C. M. Sowton u. A. D. Waller, Journ. of Physiol. **23**, Suppl.; 35 (1898/99). — A. D. Waller u. S. C. M. Sowton, Proc. of the Roy. Soc. of London **72**, 320 (1903).

<sup>4)</sup> R. Boehm, Archiv f. experim. Pathol. u. Pharmakol. **19**, 87 (1885).

<sup>5)</sup> K. Vogt, Sitzungsber. u. Abhandl. der naturforsch. Gesellschaft zu Rostock. Neue Folge **1**, 1 (1909).

<sup>6)</sup> J. Pal, Zeitschr. f. experim. Pathol. u. Pharmakol. **9**, 191 (1911).

<sup>7)</sup> J. W. Le Heux, Archiv f. d. ges. Physiol. **190**, 301 (1921).



Injektionen von 4—10 mg Cholinchlorid die Magenperistaltik vermehren und den Durchtritt des Inhaltes durch den Dünndarm beschleunigen. Cholin-einspritzungen heben die im Verlaufe einer Chloroformnarkose bei der Katze auftretende Darmlähmung auf [v. Kühlewein<sup>1)</sup>], und sie sind auf die per-  
 tonitische Magendarmlähmung von günstigem Einfluß [Arai<sup>2)</sup>].

Der isolierte Katzen- und Meerschweinchendarm wird zu Tonuszunahme und vermehrter Tätigkeit erregt [Abderhalden und Müller<sup>3)</sup>, Guggenheim und Löffler<sup>4)</sup>, Le Heux<sup>5)</sup>, Arai] (vgl. auch Abb. 10); der Angriff liegt nach Le Heux im Auerbachschen Plexus, während nach Müller<sup>6)</sup> auch plexus-

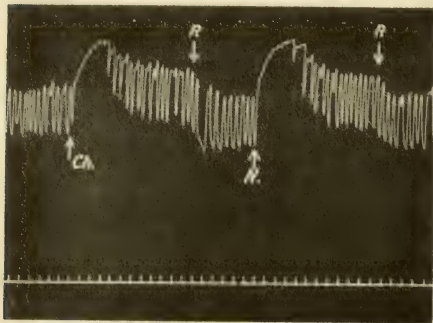


Abb. 7. Isolierter Meerschweinchenuterus in 75 cem Ringerlösung. Bei Ch = Zugabe von 30 mg Cholinchlorid. Bei N = Zugabe von 10 mg Neurinchlorid. Bei R = Ausspülen mit Ringerlösung. Zeitmarkierung = Minuten.

freie Präparate durch Cholin erregt werden sollen. Auch der durch Suprarenin ruhig gestellte Darm wird durch Cholin zu erneuter Tätigkeit gebracht [Lohmann<sup>7)</sup>]. Der glatte Muskel des Froschmagens und des Blutegels wird durch Cholin schwach erregt [Fühner<sup>8)</sup>].

**Wirkung auf den Uterus.** Am isolierten Uterus der Katze werden durch Cholin Tonussteigerung und Bewegungen ausgelöst [Abderhalden und Müller<sup>9)</sup>], doch ist die Wirkung nur gering, nach Engeland und Kutscher<sup>10)</sup> ist die Konzentration 1:75 000 meist unerschwellig (vgl. Abb. 7).

Wie der Uterus wird nach Adler<sup>11)</sup> auch die Froschblase und nach Macht<sup>12)</sup> der Schweineureter erregt.

**Wirkung auf die Pupille.** Das Verhalten der Pupille nach der Injektion von Cholin scheint wechselnd zu sein. Es finden sich Angaben über Auftreten einer Mydriasis [bei der Katze; Vogt<sup>13)</sup>], andre vermißten jede Wirkung [bei der Katze, Halliburton<sup>14)</sup>, Modrakowski<sup>15)</sup>], während Boehm<sup>1)</sup>, Abderhalden und Müller<sup>9)</sup> an der Pupille von Fröschen und Säugetieren in situ

<sup>1)</sup> M. v. Kühlewein, Arch. f. d. ges. Physiol. **191**, 99 (1921).

<sup>2)</sup> K. Arai. Ibid. **193**, 359 (1921); Archiv f. experim. Pathol. u. Pharmakol. **94**, 149 (1922).

<sup>3)</sup> E. Abderhalden u. F. Müller, Zeitschr. f. physiol. Chemie **65**, 420 (1910).

<sup>4)</sup> M. Guggenheim u. W. Löffler, Biochem. Zeitschr. **72**, 303 (1915).

<sup>5)</sup> J. W. Le Heux, Archiv f. d. ges. Physiol. **173**, 8 (1919); **179**, 177 (1920).

<sup>6)</sup> F. Müller, Archiv f. d. ges. Physiol. **134**, 289 (1910).

<sup>7)</sup> A. Lohmann, Archiv f. d. ges. Physiol. **122**, 203 (1908).

<sup>8)</sup> H. Fühner, Archiv f. experim. Pathol. u. Pharmakol. **82**, 51 (1917).

<sup>9)</sup> E. Abderhalden u. F. Müller, Zeitschr. f. physiol. Chemie **65**, 420 (1910). — F. Müller, Archiv f. d. ges. Physiol. **134**, 289 (1910).

<sup>10)</sup> R. Engeland u. F. Kutscher, Zeitschr. f. Biol. **57**, 527 (1912).

<sup>11)</sup> L. Adler, Archiv f. experim. Pathol. u. Pharmakol. **83**, 248 (1918).

<sup>12)</sup> D. J. Macht, Journ. of Pharmacol. and experim. Therap. **8**, 261 (1916).

<sup>13)</sup> K. Vogt, l. c.

<sup>14)</sup> W. D. Halliburton, Journ. of Physiol. **26**, 229 (1900/01).

<sup>15)</sup> G. Modrakowski, Archiv f. d. ges. Physiol. **124**, 601 (1908).

und nach Isolierung Miose beobachteten. Nach Borberg<sup>1)</sup> wirkt 1—2% Cholinchlorid auf die Pupille des ausgeschnittenen Auges nicht ein. Die Vogeleris wird durch Cholinchloridapplikation in den Conjunctivalsack nicht beeinflusst [H. Meyer<sup>2)</sup>].

**Wirkung auf den Stoffwechsel.** Abl<sup>3)</sup> beobachtete beim Menschen nach Cholineinnahme eine starke Zunahme der Harnsäureausscheidung. Nach Pohl<sup>4)</sup> wird dagegen beim Hund die Harnsäure- (und Allantoin-) Ausscheidung nicht vermehrt.

Die Wirkung auf den respiratorischen Stoffwechsel ist nur bei der Ratte untersucht. Abelin<sup>5)</sup> stellte nach 30—120 mg Cholinchlorid subcutan eine geringe Steigerung fest.

**Antagonismus Cholin-Adrenalin.** Da Adrenalin auf den Blutdruck, den Darm und Uterus [Abderhalden und Müller<sup>6)</sup>, Benelli<sup>7)</sup>], den entgegengesetzten Einfluß wie Cholin hat, ist die Ansicht geäußert worden, daß diese beiden Substanzen echte Antagonisten seien. Bei der Injektion einer Mischung von Cholinchlorid mit Adrenalin im Verhältnis 500:1 verschwindet tatsächlich jede Wirkung auf den Warmblüterblutdruck. Aber vermutlich hemmt Cholin die Adrenalinwirkungen nicht nach Art des Ergotoxins, sondern der Antagonismus äußert sich nur an den Organen, die vom Parasympathicus in entgegengesetztem Sinne beeinflusst werden wie vom Sympathicus. An diesem wird Cholin als parasymphathischer Reiz den Adrenalinreiz hemmen können. Die durch Adrenalin bewirkte Glykosurie konnte in den Versuchen von Lohmann<sup>8)</sup> und Frank und Isaac<sup>9)</sup> durch Cholin nicht verhindert werden, während allerdings Gautrelet<sup>10)</sup> und Freund<sup>11)</sup> — letzterer untersuchte den Einfluß des Cholins auf die durch Kochsalzinfusionen bewirkte Sympathicusreizung und die hierdurch herbeigeführte Temperatursteigerung — angeben, daß sie durch Cholininjektion die glykosurische resp. fiebererregende Wirkung unterdrücken konnten. Nach Pohl hemmt Cholin nicht die Wirkung des Adrenalins auf den Allantoin- und Harnsäurestoffwechsel.

**Dosen.** 1. Frösche: Kleinere Tiere sterben nach 50 mg Cholinchlorid, große überstehen 0,1 g [Boehm<sup>12)</sup>, Vogt<sup>13)</sup>]. Die völlig lähmende Dose liegt bei etwa 0,25 g pro 100 g [Trendelenburg und Kuroda, nicht publizierte Versuche].

2. Kaninchen: Subcutan sind 0,3 g pro Kilogramm nicht tödlich [Boehm], 0,5 g pro Kilogramm sind tödlich [Brieger<sup>14)</sup>, Vogt].

3. Katzen: Die Dosis letalis für eine große Katze liegt zwischen 0,3 und 0,5 g [Boehm]; Vogt gibt 0,4—0,5 g pro Kilogramm an. Intravenös verursachte die zweimalige Injektion von 22 mg pro Kilogramm den Tod durch

<sup>1)</sup> N. C. Borberg, Skand. Archiv f. Physiol. **27**, 341 (1912).

<sup>2)</sup> H. Meyer, Archiv f. experim. Pathol. u. Pharmakol. **32**, 101 (1893).

<sup>3)</sup> R. Abl, Archiv f. experim. Pathol. u. Pharmakol. **74**, 119 (1913).

<sup>4)</sup> J. Pohl, Biochem. Zeitschr. **78**, 200 (1916).

<sup>5)</sup> J. Abelin, Biochem. Zeitschr. **129**, 1 (1922).

<sup>6)</sup> E. Abderhalden u. F. Müller, l. c.

<sup>7)</sup> A. Benelli, Arch. di Farm. sperim. **17**, 193 (1914).

<sup>8)</sup> A. Lohmann, Archiv f. d. ges. Physiol. **122**, 203 (1908).

<sup>9)</sup> E. Frank u. S. Isaac, Zeitschr. f. experim. Pathol. u. Ther. **7**, 326 (1910).

<sup>10)</sup> J. Gautrelet, Compt. rend. de la Soc. de Biol. **66**, I, 1040 (1909).

<sup>11)</sup> H. Freund, Arch. f. exper. Pathol. u. Pharmakol. **65**, 225 (1911).

<sup>12)</sup> R. Boehm, Arch. f. exper. Pathol. u. Pharmakol. **19**, 87 (1885).

<sup>13)</sup> K. Vogt, l. c.

<sup>14)</sup> L. Brieger, Über Ptomaine I, S. 39, Berlin 1885.

Respirationsstillstand [Lohmann<sup>1)</sup>]. Nach Arai wirkt die rasche intravenöse Injektion von 35 mg pro Kilo tödlich.

4. Mäuse: Letal sind die Dosen über 0,7 mg Cholinchlorid pro Gramm Gewicht [Hunt und Taveau<sup>2)</sup>, Arai<sup>3)</sup>].

Eine Resistenzverminderung beobachtete Riesser<sup>4)</sup> bei wiederholter Cholininjektion. Während die ersten Injektionen von 0,5 g Cholin als Chlorid stets ohne schwere Symptome vertragen wurden, erlagen die Versuchskaninchen am folgenden Tag häufig der gleichen oder sogar einer kleineren Dose durch rasch auftretenden Krampftod.

## Derivate des Cholins.

### 1. Veresterung des alkoholischen Hydroxyls.

**Formylecholin**,  $(\text{CH}_3)_3\text{N} \begin{smallmatrix} \text{CH}_2-\text{CH}_2 \cdot \text{O}(\text{OCH}) \\ \text{OH} \end{smallmatrix}$  ist nach Dale<sup>5)</sup> am Blutdruck der Katze wirksamer als Cholin, doch weniger wirksam als Acetylcholin.

**Acetylcholin**,  $(\text{CH}_3)_3\text{N} \begin{smallmatrix} \text{CH}_2-\text{CH}_2 \cdot \text{O}(\text{CH}_3\text{CO}) \\ \text{OH} \end{smallmatrix}$

Diese Substanz, die sich nach Hunt und Taveau durch Behandeln von Cholin mit Acetylchlorid leicht gewinnen läßt, wurde von Dale<sup>6)</sup> und Ewins<sup>7)</sup> im Mutterkorn nachgewiesen. Gegen Alkali ist Acetylcholin überaus empfindlich [Dale<sup>5)</sup>, Guggenheim<sup>8)</sup>].

Durch die Acetylierung wird die Wirkung des Cholins nach der qualitativen Seite zwar kaum verändert, aber die Intensität der Wirkung steigt, wie zuerst Hunt und Taveau<sup>9)</sup> zeigten, außerordentlich stark an; am Kreislauf ist das Acetylderivat hunderttausendmal wirksamer als Cholin.

Infolge der ungemein starken Wirksamkeit lassen sich die allgemeinpharmakologischen Eigenschaften der Körper der Cholinreihe gerade am Acetylcholin besonders gut feststellen.

Unter den Cholinkörpern hat Acetylcholin die flüchtigste Wirkung. Es wird besonders in der Leber sehr leicht verseift. Kleine Acetylcholidosen, die nach der Einspritzung in die Jugularvene den Blutdruck ausgesprochen erniedrigen, sind nach der Einspritzung in die Mesenterialvene wirkungslos, und während Acetylcholin von den Lungenwegen, der Augenbindehaut oder der Nasenschleimhaut aus sehr gut wirksam ist, bleibt die Applikation auf die Oberfläche der Bauchhöhlenorgane ohne Wirkung. Infolge der leichten Zersetzlichkeit ist der Abstand der letalen Dosen des Acetylcholins und des Cholins ein relativ geringer, und die nach subcutaner Acetylcholineinspritzung auftretenden Symptome klingen sehr rasch ab.

Acetylcholin scheint das gesamte autonome System erregen zu können. Unter gewöhnlichen Bedingungen treten nur die Erregung der Peripherie des Parasympathicus und die Erregung der Ganglien des autonomen Systems,

<sup>1)</sup> A. Lohmann, Zeitschr. f. Biol. **56**, 1 (1911).

<sup>2)</sup> Reid Hunt u. R. de M. Taveau, Journal of Pharmacol. and experimental Therapeutics **1**, 303 (1909).

<sup>3)</sup> K. Arai, Archiv f. d. ges. Physiol. **193**, 359 (1922).

<sup>4)</sup> O. Riesser, Zeitschr. f. physiol. Chemie **86**, 415 (1913).

<sup>5)</sup> H. H. Dale, Journ. of Pharmacol. and experim. Therap. **6**, 147 (1914).

<sup>6)</sup> H. H. Dale, Journ. of Physiol. **48**, III (1914).

<sup>7)</sup> Ewins, Biochem. Journ. **8**, 44 (1914).

<sup>8)</sup> M. Guggenheim, Biochem. Zeitschr. **65**, 189 (1914).

<sup>9)</sup> Reid Hunt u. R. de M. Taveau, Brit. med. Journ. 1906, 1788.



die nach genügend hohen Dosen in Lähmung umschlägt, in Erscheinung. Daß ein Teil der parasympathischen Reizwirkungen muscarinartiger Natur ist, ergibt sich aus der Tatsache, daß Atropin diese Wirkungen glatt aufhebt, während Nicotin in großen Dosen sie unbeeinflusst läßt. Zu diesen muscarinartigen Erregungen parasympathisch innervierter Organe gehört die Herzhemmung, die Speichel- und Tränensekretion, die Darmerregung, die Pupillenverengung. Auch zwei weitere Wirkungen des Acetylcholins sind muscarinartig insofern, als sie durch Nicotin nicht aufgehoben aber durch Atropin unterdrückt werden, das sind einmal die blutgefäßerschlaffende Wirkung und dann die den Skelettmuskeltonus erhöhende Wirkung.

Die Analyse der Acetylcholinblutdrucksenkung — siehe auch unten — hat ergeben, daß sie hauptsächlich durch eine peripher ausgelöste Gefäßerschlaffung zustande kommt. Wie erwähnt, wird sie wohl durch Atropin, nicht aber durch hohe Nicotindosen gehemmt. Hiernach scheint eine echte Parasympathicus-erregung vorzuliegen. Doch ist hierzu zu bemerken, daß bisher die Existenz parasympathischer gefäßweiternder Nerven, deren Erregung der durch Acetylcholin bewirkten gleiche, nicht nachgewiesen wurde. Zwar beobachtet man nach der Erregung einiger parasympathischer Nerven (Chorda, N. pelvici) Erweiterungen im zugehörenden Gefäßgebiet, aber diese sind durch Atropin nicht unterdrückbar. Und für die meisten der durch Acetylcholin mächtig zu erweiternden Gefäßgebiete sind dem Parasympathicus zugehörende Gefäß-erweiterer überhaupt nicht nachgewiesen. Die in den Hinterwurzelfasern verlaufenden Dilatoren (Stricker-Bayliss) gehören weder anatomisch noch pharmakologisch zu dem parasympathischen Apparat, sie können durch Atropin nicht gelähmt werden; gleiches gilt für die letzte Sorte von Gefäß-erweiterern, für die dem Sympathicus entstammenden Dilatoren, die zwar noch nicht mit voller Sicherheit nachgewiesen worden sind, aber hauptsächlich auf Grund einiger Adrenalinwirkungen angenommen werden; auch deren Erregung wird nach Atropin nicht erfolglos. Wir sind also einstweilen nicht berechtigt, aus der Acetylcholingefäßwirkung zu schließen, daß das parasympathische Nervensystem zu den Blutgefäßen (soweit sie acetylcholinempfindlich sind) Dilatoren entsendet.

Gleiches gilt für die Wirkung des Acetylcholins auf die quergestreiften Muskeln. Die quergestreiften Muskeln könnten sehr wohl trotz ihrer Empfindlichkeit gegen Acetylcholin und der antagonistischen Wirkung des Atropins gegen diese Acetylcholinwirkung einer parasympathischen Innervation entbehren, wie ja lange bekannt ist, daß die Uterusmuskulatur sich pharmakologisch wie ein parasympathisch innerviertes Organ verhält, obwohl der anatomische oder physiologische Nachweis eines Zusammenhanges mit dem Parasympathicus nicht erbracht werden konnte. Zudem gleicht die Muskelwirkung des Acetylcholins ganz der des Nicotins. Daß aber Acetylcholin ganz allgemein nicotinartig wirken kann, wurde zuerst von Dale betont. Erst durch diese Feststellungen Dales kam Klarheit in die mannigfaltigen Kreislaufwirkungen, die Cholin Körper haben können. Mit der erwähnten drucksenkenden Wirkung konkurriert bei größeren Dosen eine drucksteigernde, die sich nicotinartig verhält: sie fehlt, wenn der Ganglienapparat des autonomen Systems durch viel Nicotin völlig gelähmt wurde.

Schließlich scheint Acetylcholin unter gewissen Bedingungen auch die sympathisch innervierten Endorgane erregen zu können. Kolm und Pick beobachteten nach einer Vorbehandlung des Froschherzens mit Kalksalzen, daß Acetylcholin nun den Tonus des Herzmuskels erhöht. Atropin ist (im

Gegensatz zur Tonuserhöhung des quergestreiften Muskels) darauf unwirksam, während Ergotoxin sie aufhebt. Dieser Antagonismus spricht in der Tat sehr dafür, daß die Kalkbehandlung die sympathischen Endapparate des Herzens acetylcholinempfindlich macht.

Am Blutdruck des Warmblüters können nach Hunt und Taveau<sup>1)</sup> schon ungemein kleine Acetylcholidosen eine kräftige, doch kurzdauernde Senkung auslösen: Hunt fand in einem Falle 0,0000000024 mg pro Kilo bei der Katze noch deutlich wirksam! Zweifellos besteht die Ursache der Senkung in einer aktiven Erweiterung ausgedehnter Gefäßbezirke, wie zuerst Dale betonte und inzwischen auch Hunt nachwies. Die Acetylcholinwirkung ist

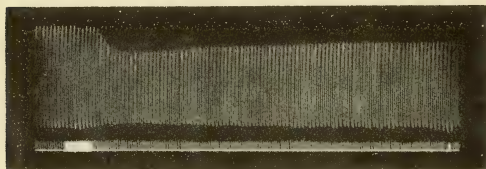
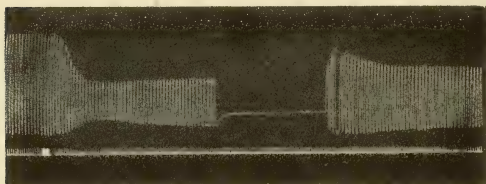


Abb. 8. Isoliertes Esculentenherz (Fortsetzung von Abb. 4). Obere Kurve: Ersatz der Ringerlösung (1 com) durch die gleiche Menge einer Acetylcholinchloridlösung 1:5000000. — Untere Kurve: Nach Auswaschen wird Muscarinchlorid (aus Cholin dargestellt) in der Konzentration 1:50000 zugegeben; schwächere Wirkung als bei der Acetylcholinvergiftung. Zeitmarkierung = Sekunden.

weniger wie die Adrenalinwirkung im Gefäßgebiet der Eingeweide lokalisiert. Zwar weist die Onkometrie des Darmes, der Nieren und anderer Bauchorgane darauf hin, daß auch in ihnen Acetylcholin die Gefäße erweitern kann, aber viel kräftiger äußert sich die erweiternde Wirkung an den Extremitäten, und zwar an der Haut stärker als an den Muskeln, während die Wirkung auf das Lebervolumen im wesentlichen eine passive zu sein scheint. Während der Acetylcholinblutdrucksenkung fällt der Venendruck und der Pfortaderdruck ab.

Daß Atropin die Blutdrucksenkung und die Gefäßerweiterung unterdrückt, Nicotin sie bestehen läßt, wurde erwähnt. Auch die Vagotomie ist wirkungslos.

Große Acetylcholidosen — bis zu mehreren Milligrammen — bewirken neben einer muscarinartigen Pulsverlangsamung und anfänglichen Blutdrucksenkung eine starke Blutdrucksteigerung. Wie die Cholinblutdrucksteigerung ist sie nicotinartiger Natur, d. h. sie fehlt nach der Injektion lähmender Nicotinmengen [Hunt und Taveau, Fühner<sup>2)</sup>, Dale<sup>3)</sup>, Guggenheim].

Der periphere Angriff der die Blutgefäße des Warmblüters erweiternden Acetylcholinwirkung ist von Hunt<sup>4)</sup> und Dale<sup>5)</sup> bewiesen: Entnervung

<sup>1)</sup> Reid Hunt u. R. de M. Taveau, Public Health and Marine-Hosp. Service, Bull. Nr. 73, S. 18 ff. — Reid Hunt, Journ. of Pharmacol. and experim. Ther. **6**, 477 (1915); Americ. Journ. of Physiol. **45**, 197 u. 231 (1918).

<sup>2)</sup> H. Fühner, Biochem. Zeitschr. **76**, 232 (1916).

<sup>3)</sup> H. H. Dale, l. c.

<sup>4)</sup> R. Hunt, Americ. Journ. of Physiol. **45**, 197, 231 (1918).

<sup>5)</sup> H. H. Dale, a. a. O. — H. H. Dale u. A. N. Richards, Journ. of Physiol. **52**, 110 (1918). — Siehe auch J. H. Burn. Ebenda **56**, 232 (1922).

läßt sie unbeeinflußt, und auch an ausgeschnittenen Organen kann der Durchfluß der die Gefäßbahn durchströmenden Salzlösung unter Acetylcholineinfluß gewaltig zunehmen. Warum in manchen Fällen [z. B. bei Hunt<sup>1)</sup>] die erweiternde Wirkung ausbleibt, ist noch ungenügend untersucht; sie scheint vom Tonus der Gefäße sehr abhängig zu sein.

Die Erweiterung der Strombahn kommt nicht durch eine Erschlaffung der Capillaren, sondern durch Erweiterung der Arteriolen zustande. Dale und

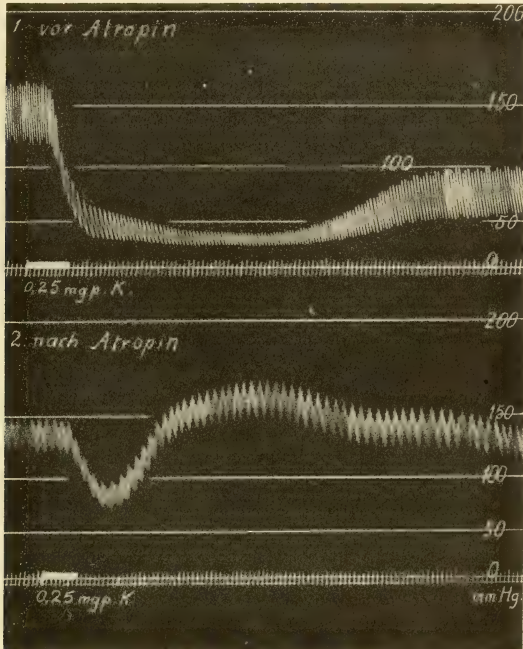


Abb. 9. Wirkung von 0,25 mg Acetylcholin HCl pro kg intravenös auf den Blutdruck der Katze, vor und nach Atropin (0,5 mg pro kg). Nach Atropin ist die Herzhemmung geschwunden, die Blutdrucksenkung viel geringer und es tritt eine blutdrucksteigernde Wirkung auf. Zeit = Sekunden. (Die Acetylcholinlösung war z. T. verseift.)

Richards rissen das künstlich durchströmte Mesenterium an seinem Ansatz am Darne ab und schalteten so den Capillarteil der Mesenterialgefäße aus. Trotzdem wirkte Acetylcholin noch durchflußfördernd. Daß Acetylcholin keine Capillarrowirkung hat, beobachtete Carrier<sup>2)</sup> in Versuchen an der menschlichen Haut. Nach der Einspritzung eines Mikrotropfens einer Acetylcholinlösung neben einer Capillarschlinge blieb deren Durchmesser unverändert, während die Infektion in die Nachbarschaft einer Arteriole diese stark erweiterte.

<sup>1)</sup> R. Hunt, Journ. of Pharmacol. and experim. Ther. **6**, 477 (1915).

<sup>2)</sup> E. B. Carrier, Americ. Journ. of Physiol. **61**, 528 (1922).



Daß die Acetylcholingefäßverengung nach der intravenösen Injektion großer Dosen ganglionären Ursprungs, wurde erwähnt. Außerhalb des Körpers läßt sich an den Gefäßen feststellen, daß sehr hohe Acetylcholkonzentrationen den Tonus der Gefäße erhöhen können [Hunt, siehe auch Langley und Uyeno<sup>1)</sup>].

Beim Kaltblüter hat Acetylcholin z. T. andere Gefäßwirkungen. Von erweiternder Wirkung berichten Doi<sup>2)</sup>, der nach der intravenösen Injektion sehr kleiner Acetylcholidosen (0,0000025 mg pro 40 g) eine Volumzunahme der Beine beobachtete, und Krogh<sup>3)</sup>, der die Erweiterung der Arteriolen des Frosches bei lokaler Einwirkung von Acetylcholin 1 : 20 000 direkt beobachtete, während die Capillaren ihren Durchmesser kaum änderten. Aber bei der Durchströmung des Frosches mit Ringerlösung erhält man auf Acetylcholineinwirkung als Hauptwirkung eine starke Gefäßverengung. 1 : 1 Milliarde kann noch wirksam sein. Atropin wirkt (wie auch Ca-Überschuß) antagonistisch, während Nicotin die Verengung nicht verhindert. Es entspricht also dem durch Acetylcholin erregten Dilatationsapparat der Warmblüter ein tonuserhöhender Apparat beim Kaltblüter [Amsler und Pick<sup>4)</sup>, Pick und Kolm<sup>5)</sup>, Teschendorf<sup>6)</sup>]. Nach Teschendorf läßt sich die verengernde Wirkung durch Erhöhung der Alkaleszenz der Ringerlösung in eine erweiternde umkehren.

Durch die Acetylierung des Cholins nimmt dessen hemmende Wirkung auf das ausgeschnittene Froschherz in außerordentlichem Maße (um über das 100 000-fache) zu, so daß Konzentrationen des Acetylcholinchlorids von 1 : 2 Milliarden gelegentlich, von 1 : 100 Millionen fast stets völligen diastolischen Stillstand von Sinus, Vorhof und Kammer bewirken, der durch Atropinzugabe sofort aufgehoben wird [Hunt<sup>7)</sup>, Fühner<sup>8)</sup>]. Hunt und Fühner schlagen vor, Cholin durch Acetylierung und Auswertung des Acetylesters am Froschherzen quantitativ zu messen (siehe oben bei Cholin). — Auf die Außenfläche des Froschherzens gebrachte Acetylcholinlösungen sind selbst in starken Konzentrationen wenig wirksam infolge der leichten Verseifbarkeit der Substanz [Dale]. Bei völligem Mangel der Kalisalze oder bei Erhöhung des Kalkgehaltes der Ringerlösung bewirkt Acetylcholin eine systolische Contractur der Kammer, die Atropin nicht aufzuheben vermag, während Ergotamin sie verhindert [Kolm und Pick<sup>9)</sup>].

Auf glatte Muskeln wirkt Acetylcholin muscarinartig. Der ausgeschnittene Magen und Darm [Dale, Guggenheim und Löffler<sup>10)</sup>, Fühner, Le Heux<sup>11)</sup>, Tezner und Turolt<sup>12)</sup>], Uterus [Dale, Guggenheim], Froschmagen und Blutegehmuskel [Fühner] wird erregt. So weit geprüft, übertrifft die Wirkungsstärke bei weitem die des Cholins (vgl. den Versuch am Kaninchen-darm, Abb. 10). Die Pupille des Katzenauges wird durch Eintropfen selbst 10proz. Lösung nicht verengt (eigne Beobachtung), wohl wieder infolge der

<sup>1)</sup> J. N. Langley u. K. Uyeno, Journ. of Physiol. **56**, 206 (1922).

<sup>2)</sup> Y. Doi. Ebenda **54**, 227 (1920).

<sup>3)</sup> A. Krogh. Ebenda **55**, 412 (1921).

<sup>4)</sup> C. Amsler u. E. P. Pick, Archiv f. experim. Pathol. u. Pharmakol. **85**, 61 (1920).

<sup>5)</sup> R. Kolm u. E. P. Pick, Archiv f. d. ges. Physiol. **184**, 79 (1920).

<sup>6)</sup> W. Teschendorf, Biochem. Zeitschr. **118**, 267 (1921).

<sup>7)</sup> R. Hunt, Journ. of Pharmacol. and experim. Therap. **7**, 301 (1915).

<sup>8)</sup> H. Fühner, Biochem. Zeitschr. **77**, 408 (1916).

<sup>9)</sup> R. Kolm u. E. P. Pick, Archiv f. d. ges. Physiol. **190**, 108 (1921).

<sup>10)</sup> M. Guggenheim u. W. Löffler, Biochem. Zeitschr. **72**, 303 (1915).

<sup>11)</sup> J. W. Le Heux, Archiv f. d. ges. Physiol. **190**, 280 (1921).

<sup>12)</sup> O. Tezner u. M. Turolt, Zeitschr. f. d. ges. experim. Med. **12**, 275 (1921); **24**, 1 (1921).

leichten Verseifbarkeit, denn Dale sah nach intravenöser Injektion eine flüchtige Verengerung.

Am Blutegelmuskel machte Fühner<sup>1)</sup> die interessante Beobachtung, daß die an sich schwache Wirkung des Acetylcholins durch vorherige Einwirkung von Physostigmin (oft genügt 1 : 100 Millionen) außerordentlich stark vermehrt wird.

Die Atmung der Kaninchen setzt nach großen Dosen vorübergehend aus, dann folgt eine Vertiefung der Atembewegungen [Guggenheim], an der Katze wurde von Dale Bronchospasmus beobachtet.

Speichel-, Tränenrüse und Pankreas werden erregt. Atropin wirkt auch auf diese antagonistisch [Dale].

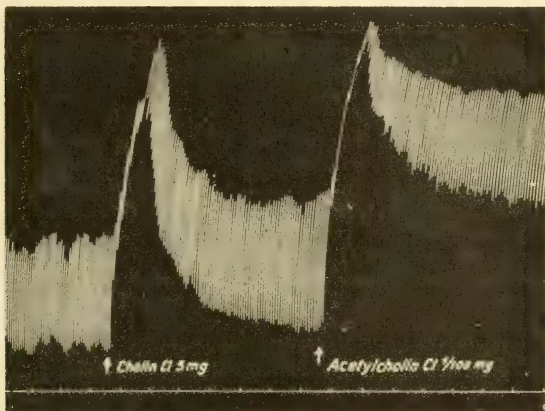


Abb. 10. Längstreifen vom Kaninchendünndarm in 100 ccm Tyrodelösung. 1. Zugabe von 5 mg Cholinchlorid (= 1 : 20 000). 2. Zugabe von  $\frac{1}{100}$  mg Acetylcholinchlorid (= 1 : 10 Millionen). Zeit in Minuten.

Die curarinartige Wirkung wird durch die Veresterung des alkoholischen Hydroxyls ebenfalls verstärkt, jedoch in viel geringerem Maße als die periphere Vaguswirkung. Denn während die für isolierte Froschgastrocnemien eben völlig lähmende Cholinchloridkonzentration bei etwas über 0,3% liegt (s.oben), sind 6—10fach schwächere Acetylcholinchloridlösungen zwar wirksam, bei weiterer Konzentrationsabnahme kommt aber die lähmende Wirkung auf die motorischen Nervenenden nicht mehr zustande<sup>2)</sup>.

Wenn man ausgeschnittene Frosch- oder Krötenmuskeln in Acetylcholinchloridlösungen (1 : 100 000) einlegt, so beobachtet man eine stundenlang anhaltende Contractur des Muskels. Sie gleicht der Nicotincontractur: wie diese tritt sie erst in dem Augenblick ein, wo die Lösung die Nerven Eintrittsstelle benetzt, und vorherige Curarevergiftung des Frosches verhindert die

<sup>1)</sup> H. Fühner, *Archiv f. experim. Pathol. u. Pharmacol.* **82**, 51 u. 81 (1917); *Biochem. Zeitschr.* **92**, 347 (1918).

<sup>2)</sup> Trendelenburg u. Kuroda, nicht veröffentlichte Versuche.

Acetylcholincontractur ebensowenig wie die Nicotincontractur, während die Einwirkung einer Curarelösung auf den schon kontrahierten Muskel beide Contracturformen löst. Die Acetylcholincontractur wird weiter durch Atropin und Novocain aufgehoben [Riesser und Neuschloß<sup>1)</sup>]. Riesser verlegt den Angriff dieser Acetylcholinwirkung in die „rezeptive Substanz“ Langleys.

Während Acetylcholin auf die normalen quergestreiften Muskeln der Warmblüter auch nach großen Dosen (6 mg i. V.) unwirksam ist, wird der entnervte und galvanisch übererregbar gewordene Muskel nach einer Injektion zu tonischer Kontraktion erregt, so daß ein entnervtes Bein in Streckstellung verharret. Nach der Resektion des Hypoglossus tritt wie auf Lingualis- oder Chordareiz (Vulpian-Heidenhain) auch nach Acetylcholin eine träge Zungenbewegung ein. Auch diese Wirkung auf den längere Zeit zuvor entnervten Muskel teilt Acetylcholin mit Nicotin. Scopolamin wirkt antagonistisch [Frank, Nothmann und Hirsch-Kauffmann<sup>2)</sup>].

Nach Abelin<sup>3)</sup> setzt Acetylcholin sowohl nach der Verfütterung wie nach der subcutanen Einspritzung den Gasstoffwechsel der Ratten herab.

Über den Einfluß des Acetylcholins auf die Wirkungsweise des Adrenalin siehe das Adrenalin Kapitel.

Die Giftigkeit ist bei intravenöser Einspritzung größer als die des Cholins. Denn nach Hunt und Taveau<sup>4)</sup> war die Menge von 0,15 mg pro Kilogramm Kaninchen bei intravenöser Injektion schon tödlich. Die Giftigkeit für Mäuse ist bei subcutaner Einspritzung etwa 2—3 mal so groß als die des Cholins<sup>5)</sup>, und die Katze verträgt subcutan infolge der leichten Zerstörbarkeit über 10 mg pro Kilo [Dale].

Phenylacetylcholin führt nach intravenöser Injektion zu einer durch zentrale Vagusreizung ausgelösten Pulsverlangsamung und — nach Vagotomie — zu einer Blutdrucksteigerung<sup>6)</sup>.

**Propionylcholin.** Auch dieser Cholinester ist am Kaninchenblutdruck wirksamer wie die Ausgangssubstanz, etwa 100 mal kleinere Dosen geben die gleiche Blutdrucksenkung, die nach Atropin schwindet und einer leichten Steigerung Platz macht<sup>7)</sup>.

**β-Phenylpropionylcholin** wirkt wie das entsprechende Acetylderivat, doch schwächer<sup>8)</sup>.

Die nächst höheren homologen Derivate, **n- und Isobutyrylcholin** und **Isovalerylcholin** zeigen keine wesentliche Verstärkung der Blutdruckwirkung gegenüber Cholin; zum Teil verursachen sie zentrale Vagusreizung. **Palmitylcholin** macht hingegen eine 10—20 mal so starke Blutdrucksenkung wie Cholin. **Bromisocapronylcholin** bewirkt neben schwacher Senkung Drucksteigerung, die nach Atropin isoliert und stärker als nach Cholin auftritt. Es ist ungiftiger als jenes<sup>9)</sup>.

<sup>1)</sup> O. Riesser, Arch. f. d. ges. Physiol. **190**, 137 (1921).—O. Riesser u. S. M. Neuschloß, Archiv f. experim. Pathol. u. Pharmacol. **91**, 342 (1921).

<sup>2)</sup> E. Frank, M. Nothmann u. H. Hirsch-Kauffmann, Klin. Wochenschr. **1**, 1820 (1922).

<sup>3)</sup> J. Abelin, Biochem. Zeitschr. **129**, 1 (1922).

<sup>4)</sup> Reid Hunt u. R. de M. Taveau, Public Health and Marine-Hospital Service; Bulletin Nr. 73, S. 18 ff.

<sup>5)</sup> Reid Hunt u. R. de M. Taveau, l. c. unter <sup>4)</sup> und Journ. of Pharmacol. and experim. Therap. **1**, 303 (1909).

<sup>6)</sup> L. c. unter <sup>4)</sup>, S. 28.

<sup>7)</sup> L. c. unter <sup>4)</sup>, S. 22.

<sup>8)</sup> L. c. unter <sup>4)</sup>, S. 29.

<sup>9)</sup> L. c. unter <sup>4)</sup>, S. 23—24.

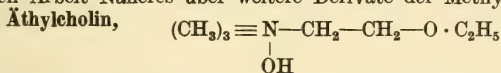


**Succinylcholin.** Zentrale Vagusreizung und nach Vagotomie langanhaltende Drucksteigerung sind die Folgen einer intravenösen Injektion; die Intensität der Wirkung ist gering<sup>1)</sup>.

**Benzoylcholin** sowie **m-** und **p-Nitrobenzoylcholin** sind wirksamer als Cholin; die Art der Blutdruckänderungen ist ungefähr dieselbe<sup>2)</sup>.

**Anisylcholin** ist schwächer wirksam als das Benzylderivat; **Cinnamylcholin** macht auch nach Atropin durch direkte Herzmuskelwirkung Blutdrucksenkung, während **Phthalylcholin** fast wirkungslos ist<sup>3)</sup>.

**$\alpha$ - und  $\beta$ -Methylcholin** haben eine ähnliche Giftigkeit und Blutdruckwirksamkeit wie Cholin. Ihre Acetylverbindungen sind von viel größerer Wirksamkeit. Das **Acetyl- $\alpha$ -Methylcholin** ist von besonderem Interesse, da es als stabiler Körper viel länger anhaltende Wirkungen als Acetylcholin auslöst. So macht die einmalige subcutane Einspritzung von einigen Zehntel Milligramm eine stundenlang anhaltende Blutdrucksenkung auf den halben Wert. Atropin kann diese Senkung jederzeit aufheben. [R. Hunt<sup>4)</sup>, in der ersten Arbeit Näheres über weitere Derivate der Methylcholine.]



wirkt auf den Blutdruck sehr ähnlich wie synthetisches Muscarin; Vagotomie und Nicotin hemmen die Senkung nicht, wohl aber Atropin. Dagegen fehlt dem Äthylcholin die zweite, blutdrucksteigernde nicotinartige Wirkung, die Acetylcholin hat, fast ganz.

Die Auswertung der muscarinartigen Wirkung am isolierten Froschherzen ergibt, daß Äthylcholin etwa 2—5 mal so wirksam wie synthetisches Muscarin ist.

Äthylcholin wirkt auf den isolierten Darm etwas schwächer als Acetylcholin, auf die Bronchialmuskulatur und die Drüsen bedeutend stärker und länger anhaltend, und zwar bei diesen Organen ebenso wie auf Uterus und Blase im Sinne einer Erregung [Dale<sup>5)</sup>, Meyer<sup>6)</sup>].

Auf die Pupille — auch die des Vogels — wirkt Äthylcholin miotisch ein [Meyer<sup>7)</sup>, Dale].

Die Toxizität ist größer als die des Cholinmuscarins [Meyer<sup>6)</sup>].

**Propylcholin** ist dagegen kaum wirksamer als Cholin [Dale<sup>5)</sup>].

**2. Ersatz der drei Methyle durch Äthyle, Propyle und Amyle.** Diese Substitutionsprodukte unterscheiden sich von der Trimethylverbindung einmal durch Steigerung der Toxizität für weiße Mäuse; so übertraf die Giftigkeit des 3-Äthylcholin die der 3-Methylverbindung um das 13fache, das 3-Propyl- und 3-Amylcholin ist etwa 8—12 mal giftiger als das 3-Methylcholin, während der Ersatz nur einer Methylgruppe durch Amyl die Giftigkeit nur wenig erhöht<sup>8)</sup>. Anders verhält sich dagegen die Blutdruckwirkung; ihre Intensität wird bei Ersatz der 3 Methyle durch die genannten Alkyle in der Regel nicht gesteigert.

<sup>1)</sup> Reid Hunt u. R. de M. Taveau, l. c. S. 24.

<sup>2)</sup> L. c. S. 26—28.

<sup>3)</sup> L. c. S. 29—30.

<sup>4)</sup> R. Hunt, Journ. of Pharmacol. and exper. Ther. **6**, 477 (1915); Amer. Journ. of Physiol. **45**, 197 (1918).

<sup>5)</sup> H. H. Dale, Journ. of Pharmacol. and experim. Therap. **6**, 147 (1915).

<sup>6)</sup> H. Meyer, publiziert bei E. Schmidt, Annalen d. Chemie u. Pharmazie **337** 37 (1904); Archiv d. Pharmazie **242**, 705 (1904).

<sup>7)</sup> H. Meyer, Archiv f. experim. Pathol. u. Pharmakol. **32**, 101 (1893).

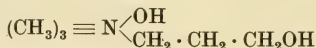
<sup>8)</sup> Reid Hunt u. R. de M. Taveau, Journ. of Pharmacol. and experim. Therap **1**, 306—308 (1909).

gert, sondern wesentlich abgeschwächt<sup>1)</sup>. Ganz ähnlich liegen die Verhältnisse bei dem Acetyl- und Benzylcholin: Substitution durch höhere Alkyle vermehrt meist die Toxizität erheblich, während die Wirkung auf den Blutdruck Einbuße erleidet.

3. Ersatz einer Methylgruppe durch eine weitere Oxäthylgruppe: Dimethyldioxyäthylammoniumhydroxyd. Die Blutdrucksenkung ist gegenüber der Wirkung des Cholins abgeschwächt, die Blutdrucksteigerung nach Atropin dagegen manchmal eine stärkere<sup>2)</sup>.

III. Homocholin = Trimethyloxypropylammoniumhydroxyd, das nächsthöhere Homologe der Cholinreihe, existiert in 3 isomeren Modifikationen, die sich durch die Stellung des Hydroxyls (in  $\gamma$  und  $\beta$ -Stellung) unterscheiden.

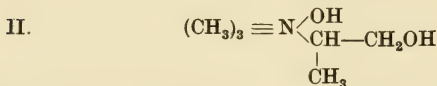
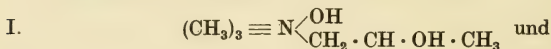
A.  $\gamma$ -Homocholin



ist nicht wie Cholin weniger wirksam als das benachbarte kleinere Homologe. Die Stärke der Blutdruckwirkung am Warmblüter, deren Charakter derselbe wie bei Cholin ist (Senkung vor Atropininjektion, meist Steigerung nach derselben), ist vielmehr größer als bei Cholin<sup>1)</sup>, und die Toxizität ist gesteigert: Berlin<sup>3)</sup> erhielt bei einer Katze schon durch ca. 5,5 mg pro Kilogramm, intravenös injiziert — vorher waren allerdings schon mehrere kleinere Dosen gegeben worden — letalen Respirationsstillstand, und Hunt und Taveau<sup>4)</sup> fanden die für Mäuse letale Dose etwa 5 mal kleiner als bei Cholin.

Die Reizung der Vagusendigungen im Herzen der Frösche übertrifft die durch Cholin bewirkte, denn die Pulsfrequenz sinkt auf  $2\frac{1}{2}$  mg sehr stark ab, um auf Atropin die Ausgangswerte wieder zu erreichen. Ob die nach 10 mg bei Fröschen rasch eintretende völlige Lähmung curarinartiger Natur ist, wurde nicht untersucht [Berlin]. Auch die Speichelwirkung ist stärker als die durch Cholin verursachte, sie tritt bei Katzen schon auf wenige Milligramm bei intravenöser Injektion [Berlin], bei Hunden nach ca. 15 mg pro Kilogramm, subcutan injiziert, auf [Hunt und Taveau<sup>6)</sup>].

B.  $\beta$ -Homocholin besteht in 2 isomeren Formen:



Beide sind schwächer wirksam als das  $\gamma$ -Isomere. Die Herzwirkung ist bei Kaninchen weniger deutlich [Berlin, Hunt und Taveau<sup>6)</sup>] und über 20 mg pro Kilogramm einem Hunde subcutan injiziert, machen keine Speichelsekretion. Die Giftigkeit für Mäuse ist etwa dieselbe wie die des Cholins.

<sup>1)</sup> Reid Hunt u. R. de M. Taveau, Bulletin Nr. 73; l. c. S. 37, 42, 49, 57.

<sup>2)</sup> Reid Hunt u. R. de M. Taveau, Bulletin Nr. 73; l. c. S. 59.

<sup>3)</sup> E. Berlin, Zeitschr. f. Biol. 57, 1 (1912). Nach Reid Hunt u. R. de M. Taveau, Bulletin Nr. 73, l. c. S. 30, ist dagegen die Blutdruckwirkung etwa ebenso stark wie bei Cholin. Siehe auch J. v. Braun, Berichte d. deutschen chem. Gesellsch. 49, 966 (1916) und R. Hunt, Journ. of Pharmacol. and experim. Therap. 6, 477 (1915).

<sup>4)</sup> Reid Hunt u. R. de M. Taveau, Journ. of Pharmacol. and experim. Therap. 1, 319 (1909).

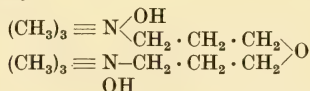
<sup>5)</sup> Reid Hunt u. R. de M. Taveau, Bulletin Nr. 73, l. c. S. 33. — R. Hunt, Journ. of Pharmacol. and experim. Therap. 6, 477 (1915).

<sup>6)</sup> Reid Hunt u. R. de M. Taveau, Bulletin Nr. 73, l. c. S. 34. — R. Hunt, l. c.

## Derivate der beiden Homocholine.

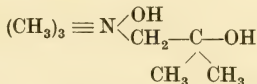
Durch die Acetylierung des  $\gamma$ -Homocholins wird die herzhemmende Wirkung, die durch Atropin völlig aufgehoben wird, wieder außerordentlich verstärkt. Das **Acetyl- $\gamma$ -Homocholin** ist gegen 1000 mal wirksamer als Cholin, so daß noch  $\frac{1}{2500}$  mg pro Kilogramm Katze nach intravenöser Injektion den Druck um ca. 20 mm Hg senkt<sup>1)</sup>. Die Toxizität für Mäuse ist etwa 3 mal so groß als die des nicht acetylierten  $\gamma$ -Homocholins<sup>2)</sup>. Auch das **Acetyl- $\beta$ -Homocholin I** ist auf den Warmblüterblutdruck außerordentlich viel wirksamer als die Ausgangssubstanz<sup>3)</sup> und wieder ist die Toxizität für Mäuse stark (auf das Fünffache) gesteigert<sup>4)</sup>. Hunde sterben schon auf ca. 5—15 mg pro Kilogramm subcutan nach Erbrechen, Defäkation und Dyspnöe, und 0,4 mg pro Kilogramm wirken noch speichel- und peristaltikerregend<sup>1)</sup>. **Acetyl- $\beta$ -Homocholin II** führt beim Hund noch auf  $\frac{1}{10000}$  mg pro Kilo intravenös injiziert zu Blutdrucksenkung, die durch Atropin abgeschwächt wird. Die letale Dose liegt bei 2,5—5 mg pro Kilo Hund intravenös. Bei lokaler Einwirkung erfolgt starke Miose, während die entsprechende Verbindung des Homocholins I selbst in 5 proz. Lösung wirkungslos ist [Hunt]. Die beiden **Phenylacetyl**derivate erwiesen sich dagegen als wirkungslos<sup>1)</sup>. **Benzoyl- $\beta$ -Homocholin** ist weit schwächer wirksam, als das Acetylderivat; ein Hund zeigte auf 50 mg pro Kilogramm subcutan keine Symptome<sup>1)</sup>, und für Mäuse ist die Toxizität sowohl bei dem  $\beta$ - wie bei dem  $\gamma$ -Derivat die gleiche wie die der Ausgangskörper<sup>5)</sup>.

## Der Homocholinäther

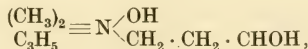


ist fast ohne Wirkung auf den Blutdruck von Kaninchen [Berlin<sup>4)</sup>].

Die Substitution der drei Methyle im  $\beta$ -Homocholin und in seiner Acetyl- und Benzoylverbindung durch drei Äthyle, Propyle, Amyle verringerte etwa ebenso wie bei den entsprechenden Cholinverbindungen die Blutdruckwirkung<sup>5)</sup>, während die Giftigkeit für weiße Mäuse zunahm oder doch (bei den Acetylverbindungen) nicht abgeschwächt wurde<sup>6)</sup>.

 $\beta$ -Dimethylecholin

ist ebenso wie einige seiner Derivate nicht viel toxischer und am Blutdruck nicht viel wirksamer als Cholin [Hunt].

Allyl- $\gamma$ -Homocholin

<sup>1)</sup> Reid Hunt u. R. de M. Taveau, Bulletin Nr. 73; l. c. S. 31—33.

<sup>2)</sup> Reid Hunt u. R. de M. Taveau, Journ. of Pharmacol. and experim. Therap. **1**, 320 (1909).

<sup>3)</sup> Ibid. S. 322.

<sup>4)</sup> E. Berlin, Zeitschr. f. Biol. **57**, 1 (1912).

<sup>5)</sup> L. c. unter <sup>1)</sup>, S. 38, 39, 43, 44, 51, 52.

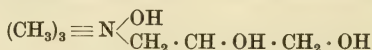
<sup>6)</sup> L. c. unter <sup>2)</sup>, S. 309, 311, 312.



hat nach Pohl<sup>1)</sup> auf das Kaltblüterherz keine muscarinartige Wirkung wie das  $\gamma$ -Homocholin, es wirkt vielmehr atropinartig.

**Mono-Chlor- $\beta$ -Homocholin = Sepin** ist nach Exner<sup>2)</sup> von sehr geringer physiologischer Wirksamkeit; diese ist nach Hunt und Taveau am Warmblüterblutdruck gemessen, etwa dieselbe wie sie für Cholin bekannt ist<sup>3)</sup>, während die letale Dose bei Mäusen etwas kleiner gefunden wurde<sup>4)</sup>. Die Einführung einer Acetyl- oder Benzoylgruppe ändert die Blutdruckwirkung nur unerheblich, während die Toxizität (Mäuse) auf das Doppelte ansteigt. Bei der Substitution der drei Methyle des Sepins durch drei Äthyle, Propyle oder Amyle sank, wie bei anderen Körpern der Cholinreihe schon beschrieben wurde, die Blutdruckwirkung im allgemeinen ab<sup>5)</sup>, während die Giftigkeit für Mäuse stark anstieg (bis auf das Achtfache bei dem 3-Propyl-Sepin). Geringe Toxizitätssteigerung zeigten dagegen die analogen Substitutionsprodukte des Acetylsepins, während umgekehrt bei den Benzoylverbindungen die letale Dose bis auf  $1/30$  sank (bei dem 3-Amylbenzoylsepine)<sup>6)</sup>.

Durch Einführung einer zweiten Hydroxylgruppe in das Homocholinmolekül entsteht das **Homoisomuscarin = Glyceryltrimethylammoniumhydroxyd**



das nächsthöhere Homologe des  $\alpha$ -Oxycholins oder Isomuscarins.

Gegenüber dem stark toxischen Oxycholin ist das Homoisomuscarin von geringer Giftigkeit; der Blutdruck von Warmblütern wird vor Atropin etwa ebenso stark wie durch Cholin gesenkt, nach Atropin dagegen nicht verändert<sup>7)</sup>, die Giftigkeit für Mäuse ist nur  $1/2$  so stark, als die des Cholins<sup>7)</sup>, nach H. Meyer<sup>8)</sup> werden von Mäusen sogar Dosen von 50—80 mg ohne Vergiftungserscheinungen vertragen, und auch Kaninchen zeigen auf entsprechende Dosen (bis zu 0,5 g subcutan [Brieger<sup>9)</sup>, H. Meyer<sup>8)</sup>] keine Symptome. Bei lokaler Applikation in das Vogelaug (2proz. Lösung) fehlt die bei weit schwächeren Isomuscarinlösungen eintretende Miose [H. Meyer<sup>10)</sup>]. Diese Angaben machen es höchst unwahrscheinlich, daß das von Glaue<sup>11)</sup> verwendete Produkt, das am Frosch völlige Übereinstimmung mit Muscarin zeigte und an Kaninchen neben starker Salivation und Peristaltik curarinartigen Tod herbeiführte, reines Glyceryltrimethylammoniumhydroxyd gewesen ist.

Das Diacetylderivat des Homomuscarins wirkt auf den Blutdruck in der gleichen Art, doch etwas stärker als Cholin, während das Dibenzoylderivat auch nach Atropin senkend wirkt und schwächer ist als Cholin [Hunt und Taveau<sup>12)</sup>].

<sup>1)</sup> J. Pohl bei J. v. Braun u. E. Müller, Ber. d. deutschen chem. Gesellsch. **50**, 290 (1917).

<sup>2)</sup> S. Exner, publiziert bei L. Niemilowicz, Monatshefte f. Chemie **7**, 241 (1887).

<sup>3)</sup> Reid Hunt u. R. de M. Taveau, Bulletin Nr. 73; l. c. S. 35—36.

<sup>4)</sup> Reid Hunt u. R. de M. Taveau, Journ. of Pharmacol. and experim. Therap. **1**, 320—322 (1909).

<sup>5)</sup> Reid Hunt u. R. de M. Taveau, Bulletin Nr. 73, S. 74.

<sup>6)</sup> L. c. bei <sup>4)</sup>, S. 334—336.

<sup>7)</sup> Reid Hunt u. R. de M. Taveau, Journ. of Pharmacol. and experim. Therap. **1**, S. 319.

<sup>8)</sup> H. Meyer, publiziert bei E. Schmidt, Annalen d. Chemie u. Pharmazie **337**, 37 (1904) u. bei E. Schmidt, Archiv d. Pharmazie **242**, 705 (1904).

<sup>9)</sup> L. Brieger, Virchows Archiv f. pathol. Anat. **115**, 483 (1889).

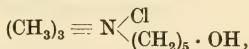
<sup>10)</sup> H. Meyer, Archiv f. experim. Pathol. u. Pharmakol. **32**, 101 (1893).

<sup>11)</sup> A. Glaue, Zur Kenntnis der Hemmungsmechanismen des Herzens. Diss. Bern (1884).

<sup>12)</sup> L. c. unter <sup>3)</sup> S. 37.

Durch die Substitution der 3 Methyl- des Homoisomuscarins sowie der Diacetyl- und Dibenzylverbindungen desselben durch Äthyle, Propyle oder Amyle wird wieder die Giftigkeit für Mäuse stark erhöht, während die Blutdruckwirkung (diese wurde an den Monoacetyl- und -benzylderivaten geprüft) nicht entsprechend oder gar nicht zunimmt [R. Hunt und R. de M. Taveau<sup>1)</sup>].

#### IV. Trimethyloxyamylammoniumchlorid



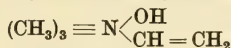
ist am Blutdruck nur wenig wirksamer als  $\gamma$ -Homocholin [v. Braun<sup>2)</sup>].

### 4. Neurinreihe.

In dieser Gruppe seien die Trimethylammoniumbasen besprochen, die in der Seitenkette eine doppelte oder dreifache Bindung tragen. Sie alle haben das gemeinsame Charakteristikum, daß die Wirksamkeit zwar qualitativ etwa dieselbe ist wie die der ein oder mehrere alkoholische Hydroxyle enthaltenden Cholinverbindungen, daß aber die Wirkungsstärke eine weit größere ist.

(In diese Gruppe wurde das keine Doppelbindung in der Seitenkette tragende Dimethylneurin aufgenommen, da diese Substanz experimentell mit Substanzen der Neurinreihe verglichen wurde.)

#### I. Neurin = Trimethylvinylammoniumhydroxyd.



ist eine gut beständige Substanz, die in ihren wäßrigen Lösungen sehr stark alkalisch reagiert (molekulare Leitfähigkeit bei  $\frac{v}{256} = 209$ , gegen 213 bei Tetramethylammoniumhydroxyd<sup>3)</sup>). Neurin kann durch Wasserabspaltung mit Jodwasserstoffsäure aus Cholin erhalten werden. (Über die Möglichkeit einer Entstehung aus Cholin durch Bakterienwirkung ist unter „Cholin“ nachzusehen).

Über das Vorkommen von Neurin in tierischen Geweben liegen nur wenige Angaben vor; Kutscher und Lohmann<sup>4)</sup> isolierten es aus normalem Menschenharn, Koch<sup>5)</sup> aus dem Harn parathyreopriver Hunde, Lohmann<sup>6)</sup> aus Nebennieren, Marino-Zuco und Martini<sup>7)</sup> geben an, daß Neurin ein Bestandteil des Ochsenblutes sei, während Gulewitsch<sup>8)</sup> in frischen Ochsengehirnen und Mott und Halliburton<sup>9)</sup> im Liquor cerebrosppinalis kein Neurin neben Cholin finden konnten. Brieger<sup>10)</sup> isolierte Neurin aus faulem Fleisch. Das natürliche Neurin wirkt nach ihm ebenso wie das synthetische.

Aus dem Magendarmkanal wird das Neurin leicht resorbiert, denn Cervello<sup>11)</sup> führt an, daß die Symptome nach der oralen Neurinvergiftung nur

<sup>1)</sup> Reid Hunt u. R. de M. Taveau, Bulletin Nr. 73; l. c. S. 74—75 u. Journ. of Pharmacol. and experim. Therap. **1**, 315—317 (1909).

<sup>2)</sup> J. v. Braun, Ber. d. deutschen chem. Gesellsch. **49**, 966 (1916).

<sup>3)</sup> G. Bredig, Zeitschr. f. physikal. Chemie **13**, 289 (1894).

<sup>4)</sup> Kutscher u. Lohmann, Zeitschr. f. physiol. Chemie **48**, 1 (1906).

<sup>5)</sup> W. F. Koch, Journ. of biolog. Chemistry **15**, 43 (1913).

<sup>6)</sup> A. Lohmann, Archiv f. d. ges. Physiol. **128**, 142 (1909).

<sup>7)</sup> Marino-Zuco u. C. Martini, Arch. ital. de Biol. **21**, 437 (1894).

<sup>8)</sup> F. W. Mott u. W. D. Halliburton, Journ. of Physiol. **23**, Suppl. 29 (1898/99).

<sup>9)</sup> W. Gulewitsch, Zeitschr. f. physiol. Chemie **27**, 50 (1899).

<sup>10)</sup> L. Brieger, Über Ptomaine I. S. 30ff. Berlin (1885).

<sup>11)</sup> V. Cervello, Arch. ital. de Biol. **7**, 172 (1886).

wenig später eintreten als nach subcutaner Injektion und daß die letalen Dosen bei diesen beiden Applikationsarten nur wenig differieren. Ein kleiner Teil des Neurins verläßt nach Cervello den Organismus unzersetzt, während Mott und Halliburton<sup>1)</sup> sowie Kutscher und Lohmann<sup>2)</sup> vergeblich danach suchten.

Allgemeines Vergiftungsbild. Die Symptome ähneln sehr denen der Cholinvergiftung, doch sind sowohl die curarinartigen Lähmungssymptome wie auch die Reizung der Vagusperipherie viel heftiger.

Frösche werden durch Dosen von 1—5 mg Neurinchlorid innerhalb weniger Minuten völlig gelähmt, ohne daß Krämpfe oder Muskelzuckungen auftreten. Einige Zeit nach der Paralyse der Extremitäten erlischt auch die Atmung, während das Herz noch mehrere Stunden weiterschlägt [Brieger, Cervello, Joteyko<sup>3)</sup>].

Bei Säugetieren — Katzen sind empfindlicher als Nager — stellt sich als erstes Symptom nach subcutaner Injektion von über 5 mg des Chlorids eine profuse, zuletzt dünnflüssige Speichelsekretion und geringer Tränenfluß ein. Dann wird der Gang unsicher, die Tiere sinken zusammen, die Atmung wird nach anfänglicher Frequenzsteigerung oberflächlicher und seltener und steht bei noch schlagendem Herzen still, nachdem zuvor heftige klonische Krämpfe aufgetreten sind [Brieger, Cervello].

Über die Wirkung des Neurins auf das Zentralnervensystem bestehen dieselben Unsicherheiten, wie sie für das Cholin angegeben wurden. Den Angaben von Mott und Halliburton<sup>1)</sup>, die nach intravenöser Injektion und nach lokaler Applikation des Neurins auf die Großhirnrinde der Affen keine Krämpfe erhielten, stehen die Ergebnisse der Versuche von Brieger und von Donath<sup>4)</sup> gegenüber: ersterer sah Krämpfe auch bei künstlicher Atmung der Tiere auftreten, nach letzterem wirkt Neurin bei Injektion in die Gehirnmasse oder unter die Dura besonders heftig krampferregend.

Der Kreislauf wird qualitativ ebenso wie durch Cholin beeinflusst, die Wirkungen treten aber schon bei viel kleineren Dosen auf. So erfolgt bei Kaninchen nach der intravenösen Injektion schon durch  $\frac{1}{1000}$  mg eine Drucksenkung, die durch Atropin verhindert wird. Dosen von 1—2 mg pro Kilogramm haben sehr starke Herzhemmung zur Folge (vgl. Abb. 11). An diese unter sehr starken Vaguspulsen verlaufende Senkung, die nach Vagotomie unverändert erscheint, schließt sich eine bis zu mehreren Minuten Dauer anhaltende Steigerung des Druckes an [Brieger, Mott und Halliburton, Formànek<sup>5)</sup>, Pal<sup>6)</sup>]; ihr Angriff liegt zum wesentlichsten Teil in der Peripherie, denn die Steigerung wird durch Rückenmarksausschaltung nach Mott und Halliburton nicht, nach Formànek nur zum Teil unterdrückt. Ob diese Drucksteigerung wie die durch Acetylcholin bewirkte nikotinartiger Natur ist, ist unbekannt. Während der Drucksteigerung zeigen die Darm- und Nierengefäße eine starke Verengung [Mott und Halliburton], ebenso werden die Beingefäße des Frosches bei Durchströmung mit schwachen Neurinlösungen [z. B. 1:800000, Samelson<sup>7)</sup>] verengt. Die Pulsfrequenz des Frosches

<sup>1)</sup> F. W. Mott u. W. D. Halliburton, *Philosoph. Transactions of the Roy. Soc. of London*, Ser. B, **191**, 211 (1899).

<sup>2)</sup> Kutscher u. Lohmann, *Zeitschr. f. physiol. Chemie* **49**, 81 (1906).

<sup>3)</sup> J. Joteyko, *Arch. intern. de Pharmacodyn. et de Théor.* **4**, 195 (1898).

<sup>4)</sup> J. Donath, *Zeitschr. f. physiol. Chemie* **39**, 526 (1903).

<sup>5)</sup> E. Formànek, *Arch. intern. de Pharmacodyn. et de Théor.* **10**, 273 (1902).

<sup>6)</sup> J. Pal, *Zeitschr. f. experim. Pathol. u. Ther.* **9**, 191 (1911).

<sup>7)</sup> S. Samelson, *Archiv f. experim. Pathol. u. Pharmacol.* **66**, 347 (1911).



wird bei subcutaner Injektion von Neurin [Cervello] und bei lokaler Applikation [Waller und Sowton<sup>1)</sup>] sehr verlangsamt; schließlich tritt diastolischer Herzstillstand ein. Atropin verbessert die Frequenz, ohne diese immer auf die ursprüngliche Zahl hinaufzubringen.

An isolierten Esculentenherzen wurde in eigenen Versuchen durch Neurinchlorid in  $\frac{1}{5}$ —1 proz. Konzentration nur selten diastolischer Stillstand bewirkt; meist zeigte sich nur eine mäßige Verlangsamung und es traten Systolenausfälle auf, die zum Teil auf Atropinzugabe zurückgingen.

Ob der erwähnte Stillstand der Atmung, der bei Kaninchen nach intravenöser Injektion von 1—2 mg pro Kilogramm bis über eine Minute lang anhalten kann (vgl. Abb. 11) auf einer Lähmung des Atemzentrums oder auf einer curarinartigen Lähmung der Atemmuskulatur beruht, ist nicht näher untersucht; da zur Zeit des Atemstillstands klonische Krämpfe der Extremitäten beobachtet werden können, ist eine zentrale Lähmung die wahrschein-

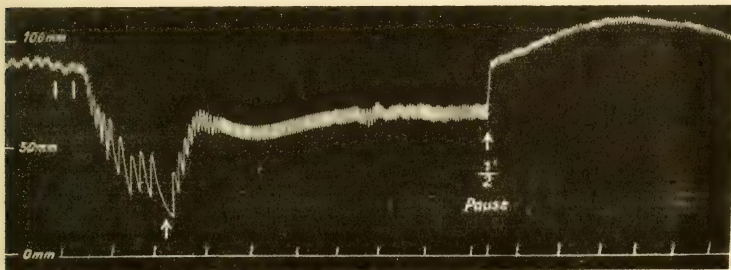


Abb. 11. Blutdruck des Kaninchens. Intravenöse Injektion von 2 mg Neurinchlorid pro Kilogramm: starke Vagusreizung. Bei  $\uparrow$  werden 2,5 mg Atropin. sulf. pro Kilogramm injiziert: die Vaguspulse werden aufgehoben, während der Respirationsstillstand (Fehlen der Atemschwankungen des Blutdrucks) fortbesteht. Sekundäre Blutdrucksteigerung. Membranmanometer, Zeitmarkierung = 10 Sekunden.

lichere Ursache. Möglicherweise ist auch die von Dixon und Brodie<sup>2)</sup> beschriebene hochgradige Verengung der Bronchien von Einfluß, sie kann aber nicht die einzige Ursache sein. Denn während der Neurinbronchospasmus von Atropin aufgehoben wird, bleibt der Atemstillstand auch noch nach Atropininjektion längere Zeit bestehen (vgl. Abb.). Durch kleine Dosen wird vor der Lähmung die Frequenz der Respiration gesteigert [Mott und Halliburton<sup>3)</sup>].

Die starke sekretionsfördernde Wirkung, die Neurin auf Speichel-, Tränen- und Schweißdrüsen hat, ist nicht näher analysiert worden; es ist nur bekannt, daß sie durch Atropin unterdrückt wird [Brieger]. Nach Cervello wurde die Magensaftsekretion eines Magenfistelhundes durch subcutane Neurininjektion stark vermehrt. Beim Menschen beobachtete Abl<sup>4)</sup> eine stark diuretische Wirkung.

Eine Lähmung der sensiblen Nervenenden konnte bei Fröschen nicht nachgewiesen werden [Cervello, Joteyko], während die motorischen Ner-

<sup>1)</sup> A. D. Waller u. S. C. M. Sowton, Proc. of the Roy. Soc. **72**, 320 (1903).

<sup>2)</sup> W. E. Dixon u. T. G. Brodie, Journ. of Physiol. **29**, 96 (1903).

<sup>3)</sup> F. W. Mott u. W. D. Halliburton, Philosoph. Transactions of the Roy. Soc. of London. Serie B, **191**, 211 (1899).

<sup>4)</sup> R. Abl, Archiv f. experim. Pathol. u. Pharmakol. **74**, 129 (1913).

venenden in sehr ausgesprochener Weise gelähmt werden. Bei dem neurinvergifteten Frosch ist im Lähmungszustand die Ischiadicusreizung ohne Wirkung, die direkte Muskelreizung ist dagegen erhalten und die Unterbindung einer Beinarterie schützt das von dieser Arterie versorgte Muskelgebiet vor der Neurinlähmung [Cervello, Joteyko]. Auch für die Säugetiere ist die curarinartige Natur der Neurinlähmung festgestellt, nach dem Tode ist die Ischiadicusreizung im Gegensatz zu der direkten Muskelreizung ohne Erfolg [Cervello].

Die Stärke der Curarinwirkung des Neurins übertrifft die des Cholins um etwa das 30fache; denn isolierte Froschgastrocnemien werden durch 0,012proz. Neurinlösung\* (gegen 0,35proz. Cholinlösung) völlig gelähmt [Boehm<sup>1)</sup>].

Wie Cholin hebt auch Neurin, doch schon in viel kleineren Dosen, bei intravenöser Injektion die durch eine vorangehende Curarinjektion verursachte Muskellähmung wieder auf (vgl. Cholin) [Pal<sup>2)</sup>].

Die direkte Erregbarkeit der Muskeln wird bei Fröschen nicht verringert, aber die isolierten Muskeln geraten bei Eintauchen in Neurinchloridlösungen in eine tonische Contractur [Boehm<sup>3)</sup>] und es tritt ein reversibler Ruhestrom auf [Höber und Waldenberg<sup>4)</sup>].

Der motorische Nervenstamm zeigte bei Joteyko nach Eintauchen in verdünnte Neurinlösungen keine Verringerung der Leitfähigkeit, während Waller und Sowton<sup>5)</sup> durch starke Konzentrationen (1%) eine unvollkommen reversible Abnahme der Leitfähigkeit erzielten.

Der Darm gerät nach Brieger<sup>6)</sup> auf Neurininjektionen in vermehrte Tätigkeit, nach Pal wird der Darm primär ruhiggestellt, angeblich als sekundäre Folge der starken Anämie im Splanchnicusgebiete während der Periode der Blutdrucksteigerung. In eigenen Versuchen sah ich auf Neurininjektionen langanhaltende Hemmung der Darmfunktion (vgl. Abb. 12), gelegentlich aber auch starke sofortige Peristaltik; eine Abhängigkeit dieses Verhaltens von der Höhe oder Dauer der Blutdrucksteigerung konnte ich nicht beobachten.

Die Uterusmuskulatur wird durch Neurin stärker als durch Cholin erregt (siehe Abb. 7).

Die Pupille von Fröschen [Cervello], Vögeln [H. Meyer<sup>7)</sup>] und von Katzen und Kaninchen [Brieger] ist nach der subcutanen Neurininjektion in der Regel und bei lokaler Instillation stets verengt. Atropin wirkt antagonistisch auf diese Miose [Brieger, Cervello].

Stoffwechselversuche fehlen; es wurde nur festgestellt, daß Neurin beim Menschen die Harnsäureausscheidung stark vermehrt [Abl].

Letale Dosen: Für Frösche sind nach subcutaner Injektion 1—2 mg des Chlorids unter völliger Lähmung tödlich [Brieger, Joteyko, eigene Beobachtung]; Kaninchen und Hunde erliegen der subcutan injizierten Menge von 40—50 mg pro Kilogramm [Brieger, Cervello], per os wirken für Kaninchen 90 mg pro Kilogramm letal [Cervello]. Für Meerschweinchen ist 15 mg, für Mäuse 2,5 mg intraperitoneal tödlich [Heyde und Vogt<sup>8)</sup>].

<sup>1)</sup> R. Boehm, Archiv f. experim. Pathol. u. Pharmakol. **63**, 177 (1910).

<sup>2)</sup> J. Pal, Zeitschr. f. experim. Pathol. u. Ther. **9**, 191 (1911).

<sup>3)</sup> R. Boehm, Archiv f. experim. Pathol. u. Pharmakol. **58**, 265 (1908).

<sup>4)</sup> R. Höber u. H. Waldenberg, Archiv f. d. ges. Physiol. **126**, 331 (1909).

<sup>5)</sup> A. D. Waller u. S. C. M. Sowton, l. c. — S. C. M. Sowton u. A. D. Waller, Journ. of Physiol. **23**, Supl., 35 (1898/99).

<sup>6)</sup> L. Brieger, Über Ptomaine I. Berlin (1885).

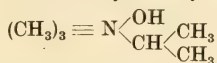
<sup>7)</sup> H. Meyer, Archiv f. experim. Pathol. u. Pharmakol. **32**, 101 (1893).

<sup>8)</sup> Heyde u. Vogt, Zeitschr. f. d. ges. exper. Med. **1**, 59 (1913).

Bei längere Zeit fortgesetzten subcutanen Neurininjektionen findet sich bei Kaninchen eine Abnahme der Resistenz; tägliche Injektionen von 10 mg führen unter Abmagerung den Tod herbei [Grossi<sup>1)</sup>].

Nach Marino-Zuco<sup>2)</sup> und nach Albanese<sup>3)</sup> hat die Entfernung der Nebennieren bei Fröschen eine starke Herabsetzung der Neurinresistenz zur Folge.

## II. Dimethylneurin = Trimethylisocrotylammoniumhydroxyd



enthält in der Seitenkette keine Doppelbindung und wirkt nach H. Meyer<sup>4)</sup> wie die folgenden beiden Körper, doch ist die Dimethylverbindung ungiftiger als die

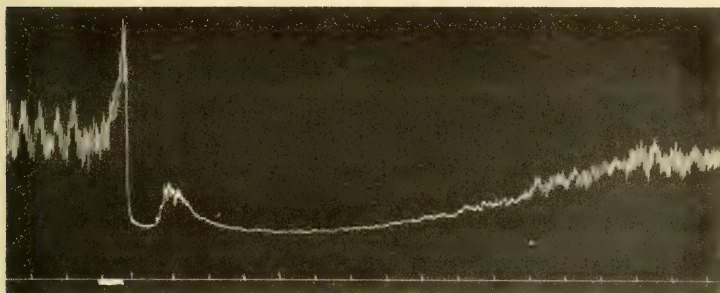
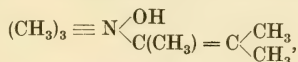


Abb. 12. Kaninchendarm in situ. Intravenöse Injektion von 1 mg Neurinchlorid pro Kilogramm. Nach kurzer Erregung langanhaltende Hemmung. Zeitmarkierung = Minuten.

Trimethyl- oder die Allylverbindung. Selbst 0,1 g hat bei Kaninchen nach der intravenösen Injektion nur vorübergehende Lähmung zur Folge, ein Frosch wurde durch 20 mg nicht gelähmt. An der Vogeliris ist die 5proz. Lösung wirkungslos, während in den Konjunktivalsack eingebrachte feste Substanz eine mäßige Kontraktion der Iris herbeiführt [H. Meyer<sup>5)</sup>].

## III. Trimethylneurin = Trimethylvalerylammoniumhydroxyd = Valearin,



hat bei Fröschen wie das Neurin kombinierte Muscarin- und Curarinwirkung [Schmiedeberg und Harnack<sup>6)</sup>, Jordan<sup>7)</sup>, H. Meyer<sup>5)</sup>]. Erstere zeigt sich nach der Injektion von  $\frac{1}{20}$  mg des Chlorids in der Regel an vorübergehendem

<sup>1)</sup> C. Grossi, Arch. ital. de Biol. **36**, 455 (1901).

<sup>2)</sup> Marino-Zuco, Riforma med. (1892); zit. nach:

<sup>3)</sup> M. Albanese, Arch. ital. de Biol. **18**, 49 (1893).

<sup>4)</sup> H. Meyer, publiziert bei E. Schmidt, Annalen d. Chemie u. Pharmazie **337**, 37 (1904); Archiv d. Pharmazie **242**, 705 (1904).

<sup>5)</sup> H. Meyer, Archiv f. experim. Pathol. u. Pharmakol. **32**, 101 (1893).

<sup>6)</sup> P. Schmiedeberg u. E. Harnack, Archiv f. experim. Pathol. u. Pharmakol. **6**, 101 (1877).

<sup>7)</sup> S. N. Jordan, Archiv f. experim. Pathol. u. Pharmakol. **8**, 15 (1878).

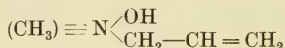


Herzstillstand, der auch bei Salamandern und Fischen beobachtet wurde, während die vollständige curarinartige Lähmung der quergestreiften Muskulatur schon durch  $\frac{1}{100}$  bis  $\frac{1}{50}$  mg herbeigeführt wird [Jordan]. Bei Säugetieren stehen die Reizerscheinungen am parasymphathischen System im Vordergrund; bei Kaninchen, Katzen, Hunden erfolgen auf die Injektion des Chlorids (von 1 mg ab) Speichelfluß, Defäkation (von 4 mg ab) und Urinentleerung, die Pulsfrequenz sinkt unter Erniedrigung des Blutdrucks stark ab, doch bewirken selbst hohe Dosen wie 30 mg keinen Herzstillstand. Die Respiration wird zunächst beschleunigt, später verlangsamt [Jordan].

Die Pupille des Kaninchens, seltener die der anderen Säugetiere, wird bei der Volearinvergiftung verengt, ebenso bei lokaler Applikation des Giftes in den Konjunktivalsack [Jordan]. Auch auf die Vogeliris wirkt Volearin verengernd, an ihr äußert also die Verbindung keine curarinartige Wirkung [H. Meyer<sup>1)</sup>]. Die Stärke der isolierte Froschmuskeln eben noch völlig lähmenden Konzentrationen bestimmte Boehm<sup>2)</sup> zu 0,001%, d. h. die Valerylbase ist an den motorischen Nervenenden etwa 12 mal wirksamer als die Vinylbase, das Neurin. Die direkte Muskelregbarkeit wird durch Volearin oft aufgehoben und es erfolgt bei dem Einbringen der Muskeln in die Lösung eine starke tonische Contractur [Boehm<sup>3)</sup>]. Das Froschrectum wird wie durch Muscarin erregt [Schüller<sup>4)</sup>].

Die tödliche Dose liegt für Kaninchen bei etwa 10—12 mg des Chlorids, Katzen überstehen in der Regel 8—10 mg [Jordan], 20 mg töten ein Meer-schweinchen [H. Meyer<sup>5)</sup>].

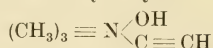
#### IV. Trimethylallylammoniumhydroxyd = Homoneurin, Allylneurin



ist das einzige pharmakologisch untersuchte Homologe des Neurins. Wie in der Cholinreihe sinkt wieder mit Verlängerung der Seitenkette um eine  $\text{CH}_2$ -Gruppe die Toxizität.

Bei Fröschen wird die Pulsfrequenz durch 15 mg wenig, durch 30 mg stark verlangsamt; der Säugetierblutdruck wird nach Art des Cholins, doch viel stärker als durch diese Substanz, beeinflußt [Hunt<sup>6)</sup>]. Daneben tritt ebenso wie bei Kaninchen curarinartige Lähmung auf und diese zeigen Vermehrung der Speichelsekretion [H. Meyer]. Die letale Dose für Mäuse liegt bei 0,2 mg pro Gramm Gewicht [R. Hunt und Taveau<sup>7)</sup>]. An der Vogeliris wirkt die Allyl- wie die Valerylverbindung [H. Meyer<sup>5)</sup>], an der Säugetierpupille ist 1 prozentige Lösung, in den Konjunktivalsack getropft, wirkungslos [Hunt].

#### V. Trimethylacetylammoniumhydroxyd



unterscheidet sich von dem Neurin durch den Ersatz der zweifachen Bindung in der Seitenkette mit einer dreifachen. Durch diesen Ersatz wird die Giftigkeit gesteigert; Frösche werden auf 1 mg curarinartig gelähmt und die Puls-

<sup>1)</sup> H. Meyer, l. c.

<sup>2)</sup> R. Boehm, Archiv f. experim. Pathol. u. Pharmakol. **63**, 177 (1910).

<sup>3)</sup> R. Boehm, Archiv f. experim. Pathol. u. Pharmakol. **58**, 265 (1908).

<sup>4)</sup> J. Schüller, Archiv f. experim. Pathol. u. Pharmakol. **901**, 196 (1921).

<sup>5)</sup> H. Meyer, publiziert bei E. Schmidt, Archiv d. Pharmazie **242**, 705 (1904).

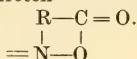
<sup>6)</sup> R. Hunt, Journ. of Pharmacol. and experim. Therap. **6**, 477 (1915).

<sup>7)</sup> Reid Hunt u. R. de M. Taveau, Bulletin Nr. 73; l. c. S. 33.

frequenz wird stark verlangsamt. Diese Herzwirkung ist jedoch von der des Neurins verschieden, denn sie geht spontan vorüber, da es sekundär zu einer Lähmung der intrakardialen Hemmungsapparate wie nach Nicotininjektion kommt. Katzen erliegen schon der Dose von 1 mg, intravenös injiziert, unter augenblicklichem Herz- und Atemstillstand, während bei subcutaner Injektion, wohl infolge rascher Ausscheidung bis 10 mg ohne letalen Ausgang vertragen werden [H. Meyer<sup>1</sup>]. Die Taubeniris wird nach Eintragen fester Substanz durch Erregung des Oculomotorius verengt [H. Meyer<sup>2</sup>].

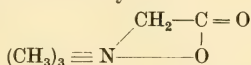
### 5. Betainreihe.

Die Betaine sind in Wasser leicht lösliche, nur ganz schwach alkalisch reagierende quartäre Ammoniumbasen und gleichzeitig Carbonsäuren (= alkylierte Aminosäuren); die basische und die saure Gruppe ist durch Anhydridbildung miteinander in Verbindung getreten



Die drei freien N-Valenzen sind zum Teil wie bei Cholin oder Neurin durch drei Methylgruppen abgesättigt (Betain), zum Teil ist der Stickstoff in einen Kohlenstoffring eingefügt. Fast ausnahmslos ist die Wirksamkeit der quartären Basen vom Betaintypus gegenüber den der besprochenen quartären Ammoniumbasen außerordentlich weitgehend abgeschwächt, so daß die Betaine meist zu den ungiftigen Substanzen zählen. Pharmakologisch untersucht sind folgende Körper:

I. Betain = Methylbetain des Glykokolls



Die wäßrige Lösung des meist verwendeten Chlorids reagiert stark sauer. Im Pflanzenreich ist das Betain ziemlich weit verbreitet<sup>3</sup>), wenn auch nicht so außerordentlich weit wie das Cholin, und auch im tierischen Körper wurde es aufgefunden: Brieger<sup>4</sup>) isolierte Betain aus der Miesmuschel, Henze<sup>5</sup>) aus den Octopodenmuskeln und -Speicheldrüsen, Bebeschin<sup>6</sup>) aus Ochsenmilch.

Im Organismus des Hundes und der Katze wird das Betain nach der Verfütterung nur zu etwa  $\frac{1}{2}$  bis  $\frac{1}{3}$  der verfütterten Menge zerlegt; der Rest wird unverändert im Harn neben Trimethylamin als Abbauprodukt wiedergefunden. Nach intravenöser Injektion wird dagegen fast die gesamte Betainmenge unverändert in den Harn ausgeschieden. Wiederkäuer (Schafe, Kühe, Kaninchen) können das Betain völlig oder fast völlig abbauen, so daß es im Urin nicht (bei Kaninchen nur bis zu 10%) nachzuweisen ist [Andrlik, Velich und Stanek<sup>7</sup>), Völtz<sup>8</sup>), Kohlrausch<sup>9</sup>)]. Riesser<sup>10</sup>) stellte fest,

<sup>1</sup>) H. Meyer, publiziert bei E. Schmidt, Archiv d. Pharmazie **242**, 705 (1904).

<sup>2</sup>) H. Meyer, Archiv f. experim. Pathol. u. Pharmakol. **32**, 101 (1893).

<sup>3</sup>) E. Schulze u. G. Trier, Zeitschr. f. physiol. Chemie **67**, 46 (1910). — M. Guggenheim, Die biogenen Amine. Berlin 1920. S. 217.

<sup>4</sup>) L. Brieger, Untersuchungen über Ptomaine III. S. 76. Berlin (1886).

<sup>5</sup>) M. Henze, Zeitschr. f. physiol. Chemie **70**, 253 (1910/11).

<sup>6</sup>) K. Bebeschin, Zeitschr. f. physiol. Chemie **72**, 380 (1911).

<sup>7</sup>) K. Andrlik, A. Velich u. V. Stanek, Zentralbl. f. Physiol. **16**, 452 (1902).

<sup>8</sup>) W. Völtz, Archiv f. d. ges. Physiol. **116**, 307 (1907).

<sup>9</sup>) A. Kohlrausch, Zeitschr. f. Biol. **57**, 273 (1912).

<sup>10</sup>) O. Riesser, Zeitschr. f. physiol. Chemie **86**, 415 (1913); **90** 221 (1914).

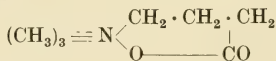
daß ein Teil des Betains von Kaninchen als Ameisensäure ausgeschieden wird, und daß daneben eine Synthese von Kreatin durch Anlagerung an Harnstoff (wie bei Cholin) stattfindet. Denn nach Betaininjektionen (4,8 bis 12 g in 1—2 Tagen) steigt der Gehalt der Muskeln an Kreatin um etwa 6—11% an und der Harn weist meist eine mehrere Tage lang anhaltende Kreatinzunahme auf. Über den Ort des Betainabbaues ist nichts bekannt; Magen- und Pankreassaft sowie Kolibakterien können die Substanz nicht zerlegen [Kohlrausch]. Fäulnisbakterien bauen dagegen das Glykokollbetain im Gegensatz zu anderen Betainen zum großen Teil zu Trimethylamin ab [Ackermann<sup>1)</sup>].

Am Frosch äußert Betain nach Jordan<sup>2)</sup> keine Curarinwirkung (die Dosisgröße ist nicht angegeben), die Pulsfrequenz wird durch sehr große Dosen (z. B. 0,5 g, Kohlrausch) verlangsamt. Diese Frequenzabnahme wird durch Atropin nicht aufgehoben. Am isolierten Froschherzen findet sich unter Betaineinfluß eine mäßige, gelegentlich aber zu längeren diastolischen Stillständen führende Verlangsamung, die durch Atropin nur vorübergehend durchbrochen wird, und 1proz. Betainlösung bewirkt nach Auftropfen auf das Froschherz diastolischen Stillstand [Kohlrausch, Waller und Sowton<sup>3)</sup>]. Starke Betainlösungen unterbrechen die Leitfähigkeit des isolierten Froschischidiacius [Waller und Sowton].

Bei Warmblütern ist Betain ebenfalls sehr wenig wirksam. Bei Verwendung neutralisierter Betainlösungen konnten Riesser<sup>4)</sup> und Velich<sup>5)</sup> selbst durch mehrere Gramm gar keine Symptome auslösen. Lokale Reizerscheinungen fehlen bei der Injektion 5proz. Lösung [Schlachta<sup>6)</sup>, Velich]. Der Blutdruck der Katze wird nach intravenöser Injektion nicht beeinflusst [Hunt und Taveau<sup>7)</sup>], die Störungen des Blutdrucks und der Herzstätigkeit, die Kohlrausch und Waller und Plimmer<sup>8)</sup> beobachteten, sind vermutlich durch die Acidität der eingespritzten Lösung verursacht [Velich]. Launoy<sup>9)</sup> konnte bei Hunden keine Förderung der Pankreassekretion beobachten. Nach Williams<sup>10)</sup> soll Betain die Polyneuritis vitaminfrei ernährter Tauben heilen können. Die letale Dose liegt für weiße Mäuse nach subcutaner Injektion bei etwa 2,8 mg pro Gramm [Hunt und Taveau<sup>11)</sup>], für Kaninchen zwischen 1 und 2 g [Kohlrausch], während nach Riesser und Velich diese Dosen ungiftig sind.

Allylbetain wirkt nach Pohl<sup>12)</sup> wie Allylhomocholin (siehe dort), jedoch schwächer.

## II. $\gamma$ -n-Butyrobetain



<sup>1)</sup> D. Ackermann, Zeitschr. f. Biol. **64**, 44 (1914).

<sup>2)</sup> N. Jordan, Archiv f. experim. Pathol. u. Pharmacol. **8**, 15 (1878).

<sup>3)</sup> A. D. Waller u. S. C. M. Sowton, Proc. of the Roy. Soc. of London **72**, 320 (1904).

<sup>4)</sup> O. Rießer, Zeitschr. f. physiol. Chemie **86**, 415 (1913).

<sup>5)</sup> A. Velich, Zentralbl. f. Physiol. **28**, 249 (1914).

<sup>6)</sup> J. Schlachta, Münch. med. Wochenschr. 1905, S. 911.

<sup>7)</sup> R. Hunt u. R. de M. Taveau, Hygienic Laboratory, Public Health and Marine Hospital Service of the United States, Bulletin Nr. 73, S. 18 (1911).

<sup>8)</sup> A. D. Waller u. R. Plimmer, Proceed. of the Roy. Soc. of London **72**, 345 (1904).

<sup>9)</sup> L. Launoy, Journ. de Physiol. et de Pathol. génér. **15**, 280 (1913).

<sup>10)</sup> R. R. Williams, Journ. of biol. Chem. **29**, 495 (1917).

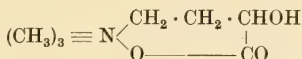
<sup>11)</sup> R. Hunt u. R. de M. Taveau, Journ. of Pharm. and experim. Therap. **1**, 319 (1909).

<sup>12)</sup> J. Pohl, bei J. v. Braun u. E. Müller, Ber. d. deutschen chem. Gesellsch. **50**, 290 (1917).

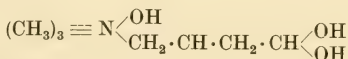


wurde von Takeda<sup>1)</sup> aus dem Harn phosphorvergifteter Hunde isoliert und ist identisch mit der von Brieger<sup>2)</sup> aus faulendem Fleisch erhaltener Base  $C_7H_{17}NO_2$ . Die Substanz war in den Versuchen Takedas von erheblicher Giftigkeit, doch liegt die Möglichkeit der Beimengung von Verunreinigungen vor. Frösche zeigen curareartige Lähmung der motorischen Funktionen und auf 10—15 mg diastolische Herzstillstände. Atropin wirkt nur sehr unvollkommen antagonistisch. Mäuse reagieren auf 5 oder 10 mg mit vermehrter Salivation, Peristaltik und vorübergehender Dyspnoe, Meerschweinchen geraten durch 0,05—0,3 g in heftige klonische Krämpfe [Brieger, Takeda].

### III. $\alpha$ -Hydroxy- $\gamma$ -Butyrobetain

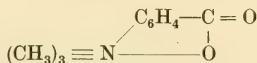


soll nach Krimsberg<sup>3)</sup> mit dem aus Muskeln gewonnenen Carnitin und dem von Kutscher<sup>4)</sup> aus dem Harn isolierten Novain, welch letzterem jedoch Kutscher<sup>5)</sup> die Formel



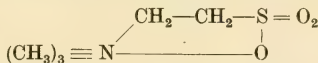
zuschreibt, identisch sein. Kutscher und Lohmann<sup>6)</sup> fanden, daß Novain ebenso wie das ihm verwandte Oblitin (vgl. S. 615) von schwacher Wirkung ist. Frösche vertragen 20 mg ohne Symptome. Katzen erkranken nach 1 g subcutan an langanhaltenden Durchfällen, während Kaninchen auf 0,5 g nicht reagieren. Lokal erzeugt die Base an der Injektionsstelle Nekrosen. Der Blutdruck der Katze zeigt auf 30—60 mg intravenös geringe Senkung, während das freigelegte Froschherz durch Auftropfen 2proz. Lösung stillgestellt wird. Der isolierte Darm der Katze wird durch Novain erregt. Die letalen Dosen sind nicht festgestellt.

### IV. Benzbetain

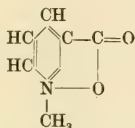


ist nach Hildebrandt<sup>7)</sup> ungiftig, ebenso nach Brieger<sup>8)</sup> das

### V. Taurobetain



### VI. Trigonellin = Methylbetain der Nicotinsäure



<sup>1)</sup> K. Takeda, Archiv f. d. ges. Physiol. **133**, 365 (1910).

<sup>2)</sup> L. Brieger, Untersuchungen über Ptomaine III. S. 27 ff. Berlin (1886).

<sup>3)</sup> R. Krimsberg, Zeitschr. f. physiol. Chemie **55**, 466 (1908); **53**, 514 (1907).

<sup>4)</sup> Fr. Kutscher, Zeitschr. f. physiol. Chemie **51**, 457 (1907).

<sup>5)</sup> Fr. Kutscher, Zeitschr. f. physiol. Chemie **49**, 49 (1906).

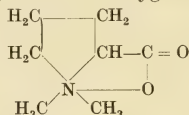
<sup>6)</sup> Fr. Kutscher u. A. Lohmann, Archiv f. d. ges. Physiol. **114**, 553 (1906).

<sup>7)</sup> H. Hildebrandt, Beiträge z. physiol. u. pathol. Chemie **9**, 470 (1907).

<sup>8)</sup> L. Brieger, Zeitschr. f. physiol. Chemie **7**, 35 (1882/83).

ist im Pflanzenreich weit verbreitet, und entsteht im Tierkörper nach Verfütterung von Nicotinsäure [Ackermann<sup>1)</sup>]. Die Substanz wird bei Katzen und Kaninchen zum großen Teil unverändert ausgeschieden, ein Übergang in Methylpyridylammoniumhydroxyd ließ sich nicht nachweisen. Die Wirkung der Substanz am Froschherz in situ und nach Isolierung ist die gleiche wie bei Betain. Die Atmung der Warmblüter wird nach kurzem Stillstand erregt, während die Blutdrucksenkung, die mit Pulsverlangsamung einhergeht, stärker ist. Bei intravenöser Injektion war die zweimalige Dose von ca. 80 mg pro Kilogramm für eine Katze durch Herzlähmung tödlich [Kohlrausch<sup>2)</sup>]. Frösche zeigten auf 0,12 g und Kaninchen auf 0,5 g subcutan keine Erscheinungen [Jahns<sup>3)</sup>].

VII. Stachydrin = Methylbetain der Hygrinsäure



ist gegen Fäulnisbakterien resistent [Ackermann<sup>4)</sup>] und wird vom Menschen zum Teil unverändert ausgeschieden. Für Hunde ist die Substanz bis zu der Menge von 1 g verfüttert, ungiftig [Schulze und Trier<sup>5)</sup>].

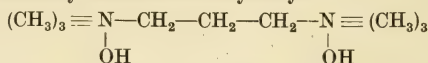
VIII. Ergothionein = Thiohistidinbetain,  $\text{C}_9\text{H}_{15}\text{O}_2\text{N}_3\text{S}$ , das aus dem Mutterkorn isoliert wurde, ist nach Barger und Ewins<sup>6)</sup> ohne stärkere physiologische Wirksamkeit.

IX. Hypaphorin = Tryptophanbetain,  $\text{C}_{14}\text{H}_{18}\text{O}_2\text{N}_2$ , wird bei Kaninchen, auf die 0,5—1 g der Substanz nach Injektion in die Blutbahn wirkungslos ist, unverändert ausgeschieden. Bei Fröschen führen dagegen schon kleine Dosen (12—15 mg) zu tagelang anhaltender Reflexübererregbarkeit und zu Tetanus [Barger und van Romburgh<sup>7)</sup>].

## 6. Diammoniumbasen.

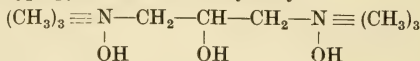
Die wenigen bisher vorgenommenen Versuche mit Diammoniumbasen zeigten, daß die Toxizität hinter die der Monoammoniumbasen sehr zurücktritt.

Hexamethyltrimethylendiammoniumhydroxyd



macht bei Kaninchen nur schwache Blutdrucksenkung in Dosen bis zu 20 mg als Chlorid intravenös [Berlin<sup>8)</sup>].

Hexamethyloxypropylendiammoniumhydroxyd



<sup>1)</sup> D. Ackermann, Zeitschr. f. Biol. **59**, 17 (1913).

<sup>2)</sup> A. Kohlrausch, Zeitschr. f. Biol. **57**, 273 (1912).

<sup>3)</sup> E. Jahns, Archiv d. Pharmazie **225**, 985 (1887).

<sup>4)</sup> D. Ackermann, Zeitschr. f. Biol. **64**, 44 (1914).

<sup>5)</sup> E. Schulze u. G. Trier, Zeitschr. f. physiol. Chemie **67**, 59 (1910).

<sup>6)</sup> G. Barger u. A. J. Ewins, Journ. of the Chem. Soc. Transact. **99** (II), 2336 (1911).

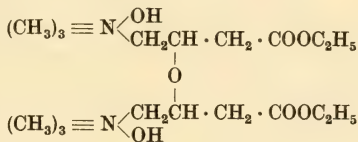
<sup>7)</sup> G. Barger, Simpler natural bases (1914), S. 47. — P. van Romburgh u. G. Barger, Journ. of the Chem. Soc. Transact. **99** (II), 2068 (1911).

<sup>8)</sup> E. Berlin, Zeitschr. f. Biol. **57**, 1 (1912).

ist von sehr geringer Giftigkeit [Exner<sup>1)</sup>], an der Katze bewirkt es in Milligrammdosen intravenös gegeben meist eine mäßige Blutdrucksteigerung [R. Hunt und Taveau<sup>2)</sup>].

Die entsprechende Hexaäthylverbindung hat geringere Wirkung und macht in der Regel Blutdrucksenkung.

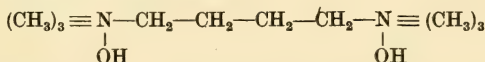
**Oblitin** ist nach Kutscher<sup>3)</sup> aus zwei Novainresten zusammengekuppelt, in die es unter bakteriellem Einfluß zerfällt. Nach Krimsberg<sup>4)</sup> ist Oblitin der Diäthylcarnitinester mit der Formel:



(Carnitin = Novain). Von Kutscher und Lohmann<sup>5)</sup> wurde die Substanz im Liebig'schen Fleischextrakt aufgefunden. Sie wird nach Verfütterung zum Teil unverändert durch intravenöse Injektion von 40—60 mg gesenkt und die Atmung wird durch solche Dosen für längere Zeit stillgestellt. Tödlich ist für Mäuse die Menge zwischen 25 und 50 mg, für Katzen liegt die subcutane und orale Letaldose bei etwa 2 g [Kutscher und Lohmann].

**Homocholinäther** vgl. S. 603.

Nachdem schon Brieger<sup>6)</sup> festgestellt hatte, daß methyliertes Putrescin eine weit höhere Giftigkeit als die Ausgangssubstanz besitzt und daß die Symptome denen der Neurinvergiftung sehr ähneln, wurde neuerdings von der quartären Base des **1,4-Diaminobutan**



durch Willstätter und Heubner<sup>7)</sup> eine curarinartige Lähmung bei Fröschen (15 mg Chlorid in 20 Minuten) und bei Kaninchen (60 mg pro Kilogramm intravenös, tiefe Lähmung, Erholung) nachgewiesen. Ackermann<sup>8)</sup> fand die entsprechende **Pentamethylenverbindung** bei Fröschen von etwa gleicher Wirksamkeit, die **Äthylverbindung** ist dagegen viel weniger wirksam.

<sup>1)</sup> S. Exner, publiziert bei L. Niemilowicz, Monatshefte f. Chemie **7**, 241 (1887).

<sup>2)</sup> Reid Hunt u. R. de M. Taveau, Bulletin Nr. 73, l. c. S. 62.

<sup>3)</sup> Fr. Kutscher, Zeitschr. f. physiol. Chemie **48**, 331 (1906); **49**, 49 (1906).

<sup>4)</sup> R. Krimsberg, Zeitschr. f. physiol. Chemie **56**, 417 (1908).

<sup>5)</sup> Fr. Kutscher u. A. Lohmann, Zeitschr. f. physiol. Chemie **48**, 1 (1906); Archiv f. d. ges. Physiol. **114**, 553 (1906).

<sup>6)</sup> L. Brieger, Untersuchungen über Ptomaine III. S. 104. Berlin (1886).

<sup>7)</sup> R. Willstätter u. W. Heubner, Berichte d. Deutsch. chem. Gesellschaft **40**, III, 3869 (1907).

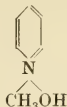
<sup>8)</sup> D. Ackermann, Münch. med. Wochenschr. **1921**, 12.



# Alkaloidalkylate, Pyrazolon- und Azolalkylate.

## I. Quartäre Pyridin- und Piperidinbasen.

Methylpyridiniumhydroxyd, eine stark alkalische Flüssigkeit,



bildet sich im Organismus des Hundes [His<sup>1)</sup>, Cohn<sup>2)</sup>, Abderhalden und Mitarbeiter<sup>3)</sup>], der Ziege, des Schweines, des Huhnes [Hoshiai und Totani<sup>4)</sup>] und der Frösche [Mayeda und Ogata<sup>5)</sup>] nach Verfütterung oder Injektion von Pyridin durch Methylierung. Auch Kaninchen können Pyridin in geringem Umfang methylieren [Tomita<sup>6)</sup>]. Frösche sind nach Entfernung der Leber zur Methylierung unfähig [Tomita]). Die Substanz fehlt dagegen im normalen Harn von Hunden. Bei Menschen, deren Harn 1,7—2,6 g Methylpyridiniumhydroxyd pro 100 L enthalten kann, fehlt die Base dann, wenn pyridinhaltige Genußmittel vermieden werden. Das Methylpyridiniumhydroxyd wird nach der Einverleibung von Hunden, Katzen oder Kaninchen zu etwa  $\frac{1}{3}$ — $\frac{1}{2}$  unverändert in den Harn ausgeschieden [E. Kutscher und Lohmann<sup>7)</sup>, Kohlrausch<sup>8)</sup>].

Die pharmakologische Wirksamkeit ist eine sehr geringe. Frösche zeigen erst auf Dosen über 10—15 mg Lähmungssymptome; die Lähmung ist nach 50 mg nahezu vollständig, während Katzen und Kaninchen Dosen von 1 g per os oder 0,1 g subcutan ohne alle Erscheinungen oder nach schwacher Lähmung überstehen. Erst bei 0,3—0,4 g subcutan werden neben Speichelfluß stärkere Lähmung der motorischen Funktionen und schließlich Atemlähmung beobachtet [Santesson und Koraen<sup>9)</sup>, Kohlrausch]. Der Blutdruck zeigt nach anfänglicher kurzer Steigerung und Senkung eine langanhaltende Zunahme [Kohlrausch]; das in situ beobachtete Froschherz läßt auf große Dosen eine Verlangsamung der Frequenz erkennen, die am isolierten Herzen in diastolischen Stillstand übergehen kann. Die motorische Lähmung ist anfangs curarinartiger Natur [Kendrik<sup>10)</sup>, Santesson<sup>11)</sup>, Rosenstein<sup>12)</sup>], in späteren Stadien gesellt sich zur Lähmung der motorischen Nervenendapparate eine solche des Rückenmarks [Santesson]. Bei Registrierung der nach Injektion des Giftes auftretenden Gastrocnemiusermüdungsreihen ergab sich für das Pyridinmethylsalz eine erhebliche Zunahme der schon dem Pyridin eigenen Curarinwirkung, denn dieses muß zur Erzielung des gleichen Effekts in vierfach stärkerer Kon-

<sup>1)</sup> W. His, Archiv f. experim. Pathol. u. Pharmakol. **22**, 253 (1887).

<sup>2)</sup> R. Cohn, Zeitschr. f. physiol. Chemie **18**, 112 (1894).

<sup>3)</sup> E. Abderhalden, C. Brahm u. A. Schittenhelm, ibid. **59**, 32 (1909); **62**, 133 (1909).

<sup>4)</sup> J. Hoshiai, Zeitschr. f. physiol. Chemie **62**, 118 (1909). — G. Totani u. J. Hoshiai, ibid. **68**, 83 (1910).

<sup>5)</sup> K. Mayeda u. M. Ogata, Zeitschr. f. physiol. Chemie **89**, 251 (1914).

<sup>6)</sup> M. Tomita, Biochem. Zeitschr. **116**, 48, 55 (1921).

<sup>7)</sup> Fr. Kutscher u. A. Lohmann, Zeitschr. f. physiol. Chemie **49**, 81 (1906); Zeitschr. f. Untersuch. d. Nahr.- u. Genußm. **13**, 177 (1907).

<sup>8)</sup> A. Kohlrausch, Zeitschr. f. Biol. **57**, 273 (1912).

<sup>9)</sup> C. G. Santesson u. G. Koraen, Skand. Archiv f. Physiol. **10**, 201 (1900).

<sup>10)</sup> Kendrik, Brit. med. Journ. (1878); zit. nach W. Rosenstein.

<sup>11)</sup> C. G. Santesson, Archiv f. experim. Pathol. u. Pharmakol. **35**, 23 (1895).

<sup>12)</sup> W. Rosenstein, Compt. rend. de l'Acad. des Sc. **130**, I, 752 (1900).

zentration und während sechsfach längerer Zeit einwirken als das Methylat [Santesson und Koraen<sup>1)</sup>]. Die letale Dose liegt für den Frosch bei etwa 50 mg des Chlorids, für Katze und Kaninchen bei etwa 0,5 g nach subcutaner Injektion [Santesson, Kohlrausch].

**Äthyl- und Amylpyridiniumchlorid** sind nach Launoy<sup>2)</sup> ebenfalls für den Warmblüter (Hund) von geringer Giftigkeit; beide verursachen eine Erregung der Pankreassekretion (10—40 mg pro Kilogramm intravenös), die Amylverbindung dazu eine Vermehrung der Speichelsekretion. Nach Coppola<sup>3)</sup> ist die Äthylverbindung schon in der Menge von 4 mg für den Frosch tödlich, ein Kaninchen starb auf 0,2 g pro Kilogramm.

Die dem Cholin und Neurin analoge **Oxäthyl- und Vinylpyridiniumbase** zeigt bei Fröschen und Kaninchen curarinartige Muskellähmung, der fibrilläre Muskelzuckungen vorauszugehen pflegen; die Giftigkeit für Frösche und Kaninchen ist bei der Oxäthylverbindung schwächer als bei der Vinylpyridiniumbase, von der schon  $\frac{1}{2}$  mg am Frosch und 15 mg am Kaninchen tödliche Lähmung verursacht. Es finden sich also gleiche quantitative Unterschiede zugunsten der eine doppelte Bindung enthaltenden Verbindung, wie bei Cholin und Neurin. Die **Dioxäthylverbindung** steht an Wirksamkeit noch unter der Oxäthylbase [Coppola].

Die quartären Verbindungen des **Coniins** (=  $\alpha$ -Propylpiperidin) enthalten an dem sekundären Stickstoffatom zwei Alkyle, deren Stellung dann, wenn die Alkyle verschieden sind, zu zwei stereoisomeren Modifikationen führt ( $\alpha$ - und  $\beta$ -Base).

Im Gegensatz zu dem Coniin und den tertiären Coniinalkylaten (Coniinemethyl- und Äthyljodid) besitzen die quartären Jodide keine krampferregende Wirkung mehr, sondern Frösche wie Kaninchen zeigen die Symptome reiner zunehmender Lähmung. Daß diese Lähmung beim Frosch an den motorischen Nervenendigungen angreift, wurde für das **Coniindimethyljodid** von Brown und Fraser<sup>4)</sup> und für das **Coniindiäthyljodid** von Péliissard, Jolyet und Cahours<sup>5)</sup> sichergestellt. Als einzige Nebenwirkung wird für Kaninchen eine Lähmung des Vagus angegeben, wie sie auch von Coniin oder Coniinäthyljodid herbeigeführt wird [Péliissard, Jolyet und Cahours].

Die Toxizität ist gegenüber den Coniinsalzen sehr abgeschwächt: das **Dimethylconiinjodid** tötet Kaninchen erst nach der subcutan injizierten Dose von 0,15—0,18 g; Frösche werden durch 6 mg nach  $\frac{1}{2}$  Stunde vollständig gelähmt [Brown und Fraser]. Müller<sup>6)</sup> fand die tödliche Menge für die Maus zwischen 30 und 60 mg pro Kilo, für die Taube zwischen 30 und 50 mg pro Kilo. Injiziert wurde das Dimethylchlorid.

Von den beiden Stereoisomeren der **Äthylbenzyl-, Isoamylbenzyl-, Propylbenzyl-** und der **Butylbenzylverbindung** erwies sich in Versuchen von Hildebrandt<sup>7)</sup> stets die  $\beta$ -Base als die wirksamere. Als den Frosch eben völlig

<sup>1)</sup> C. G. Santesson u. G. Koraen, l. c.

<sup>2)</sup> L. Launoy, Compt. rend. de la Soc. de Biol. **75**, 374 (1912); Journ. de Physiol. et de Pathol. génér. **15**, 280 (1913).

<sup>3)</sup> F. Coppola, Gazz. chim. ital. **15**, 330 (1885).

<sup>4)</sup> A. Crum Brown u. Th. R. Fraser, Proc. of the Roy. Soc. of Edinburgh **6**, 461 (1869); Transactions of the Roy. Soc. of Edinburgh **25**, 693 (1868—1869).

<sup>5)</sup> L. Péliissard, F. Jolyet u. A. Cahours, Compt. rend. de l'Acad. des Sc. **68**, 149 (1869). — F. Jolyet u. A. Cahours, ibid. **66**, 1131 (1868).

<sup>6)</sup> K. Müller, Beitrag zur Kenntnis der Wirkung des Methylconiinchlormethylats. Dissert. Kiel 1893.

<sup>7)</sup> H. Hildebrandt, Archiv f. experim. Pathol. u. Pharmakol. **53**, 76 (1905).

lähmende Dosen wurden für die  $\alpha$ - und  $\beta$ -Basen der genannten Verbindungen gefunden: 2,6 gegen 1,5 mg (Äthyl. .), ca. 2 mg resp. 20% weniger (Iso-Amyl. .), 4,6 gegen 3,8 mg (Propyl. .) und 7,2 gegen 6,4 mg (Butyl. .). Mit Verlängerung der Seitenkette nimmt also die Stärke der curarinartigen Wirkung ab.

Bei Kaninchen bewirkt Äthylbenzylconiinjodid (93 mg) eine bald eintretende, im Verlauf der folgenden Tage fortschreitende und tödliche Lähmung; der Tod tritt bei der  $\beta$ -Base früher ein als bei der  $\alpha$ -Verbindung. Mäuse erliegen schon 0,3 mg nach wenigen Minuten [Hildebrandt].

Von Äthyl-, Propyl-, Isoamyl-, Benzylconhydrinjodid wirkten Dosen von 3,5—5,1 mg eben völlig lähmend auf Frösche; der Unterschied in der Toxizität der  $\alpha$ - und  $\beta$ -Base war wechselnd und gering [Hildebrandt].

## II. Quartäre Chinoliniumbasen.

**Methylechinoliniumhydroxyd.** Die Salze dieser Verbindung machen beim Frosch eine, bei 17 mg pro 50 g nahezu vollständige Lähmung, die zum Teil curarinartiger Natur ist, aber außerdem zentralen Ursprung hat. Der Vergleich der Muskelermüdungsreihen läßt gegenüber dem Methylpyridiniumhydroxyd eine Abschwächung der Curarinwirkung auf das 2,5fache erkennen [Santesson<sup>1)</sup>], gegenüber dem Chinolin selbst ist dagegen die Stärke der Curarinwirkung auf mehr als das 10fache angestiegen [Santesson und Koraen<sup>2)</sup>].

Subkutane Injektion von 0,3—0,5 g tötet Kaninchen durch curarinartige Lähmung [Stockman<sup>3)</sup>].

Bei der Katze bewirkten 0,2 g subcutan nur vorübergehende Schwäche und Speichelsekretion [Santesson]. Kaninchen zeigen auf 25—50 mg pro Kilogramm intravenös eine geringe Respirationsverlangsamung.

**Oxäthylchinolinium.** Die dem Cholin entsprechende Verbindung hat curarinartige Wirkung, ist aber von relativ schwacher Giftigkeit für Frösche und Meer-schweinchen (Meerschweinchen von 750 g überleben die subcutane Injektion von 60 mg, etwas höhere Dosen sind tödlich) [RocheFontaine<sup>4)</sup>].

**Aminoäthylchinoliniumchlorid** tötet Kaninchen nach intravenöser Injektion (27 mg pro Kilo) unter fortschreitender Lähmung. Die erregende Wirkung auf Darm, Uterus und Blutgefäße ist viel schwächer als bei der tertiären Ausgangs-substanz [Loewe<sup>5)</sup>].

**Methylisochinoliniumchlorid** hat etwa dieselbe Stärke der Curarinwirkung wie die Chinolinverbindung, die Toxizität ist etwas geringer: 25 mg pro 50 g Frosch sind nicht völlig lähmend, und bei der Katze bewirken 0,1—0,2 g subcutan nur unwesentliche Symptome, darunter eine geringe Atmungslähmung wahrscheinlich zentraler Natur [Santesson und Koraen, Santesson, Pohl<sup>6)</sup>, Stockman].

Laidlaw<sup>7)</sup> untersuchte eine Reihe von Isochinoliniumderivaten (darunter die an anderer Stelle besprochenen Substanzen Hydrastinin- und Kotarnin-chlorid). Diese Derivate, bei denen H in 6-, 7- und 8-Stellung mit Methoxy- oder Methylendioxygruppen substituiert worden war, hatten als quartäre Basen nicht mehr die Krampfwirkung, die die entsprechenden Verbindungen mit dreiwertigem Stickstoff besaßen.

<sup>1)</sup> C. G. Santesson, Archiv f. experim. Pathol. u. Pharmakol. **35**, 23 (1895).

<sup>2)</sup> C. G. Santesson u. G. Koraen, Skand. Archiv f. Physiol. **10**, 201 (1900).

<sup>3)</sup> R. Stockman, Journ. of Physiol. **15**, 245 (1894).

<sup>4)</sup> M. RocheFontaine, Compt. rend. de l'Acad. des Sc. **95**, 1293 (1882).

<sup>5)</sup> S. Loewe, Zeitschr. f. d. ges. experim. Med. **6**, 335 (1918).

<sup>6)</sup> J. Pohl, Arch. intern. de Pharmacodyn. et de Thér. **13**, 479 (1904).

<sup>7)</sup> P. P. Laidlaw, Biochem. Journ. **5**, 243 (1910).



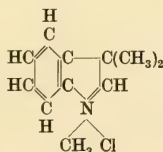
Das mit Hydrastinin und Kotarnin nahe verwandte **6, 7-Dimethoxy-2-methyl-3, 4-dihydroisochinoliniumchlorid** macht beim Warmblüter (10 mg intravenös) Blutdrucksteigerung durch periphere Gefäßverengung und durch Herzförderung, die Atmung wird durch große Dosen gelähmt. Auf den isolierten Kaninchenuterus wirkt die Substanz erregend, bei der Katze im nichtschwangeren Zustand dagegen hemmend. Curarinartige Wirkung äußert am isolierten Froschgastrocnemiuspräparat selbst die Konzentration von 1 : 1000 nicht.

**Dichinolyldimethylsulfat** (= **Chinatoxin**) wurde von Hoppe-Seyler<sup>1)</sup> als curarinartig wirkende quartäre Verbindung erkannt. Frösche werden durch  $\frac{1}{2}$  mg vollständig gelähmt und die Analyse der Lähmung gab bei ihnen ebenso wie bei Kaninchen (letale Dose 30 mg) das typische Resultat. Daneben wurden einige Symptome, die auf Vagusenderregung bezogen werden könnten (Speichelfluß, vermehrte Darmperistaltik, Blasenreizung) beobachtet. Doch sprechen die Befunde am Herzen gegen diesen Angriff. Die Pulsfrequenz stieg nämlich nach der Vergiftung an. Die Ursache der Frequenzsteigerung wurde dann durch Durdufi<sup>2)</sup> dahin präzisiert, daß die Substanz die Endigungen des Vagus im Herzen nach Art des Atropin lähmt: der durch Muscarin bewirkte Stillstand des Froschherzens verschwindet unter dem Einfluß des Chinatoxins, wie auch der Effekt der Vagusreizung oder der Muscarininjektion beim Kaninchen.

**Dimethylthalliniumchlorid** ist von schwacher Wirkung, so daß zur Erzielung gleich starker Ermüdungsreihen am Frosch das ca. 25fache der Methylpyridiniumchloriddose genommen werden muß. An der Katze waren 0,1 g subcutan ohne Wirkung [Santesson und Koraen, Santesson].

### III. Quartäre Indoliumbase.

v. Fürth<sup>3)</sup> untersuchte das von Brunner<sup>4)</sup> dargestellte **3-Dimethylindoliummethylechlorid**



und beobachtete bei Fröschen (Temporarien) nach 5—20 mg neben motorischer Lähmung pikrotoxinartige Krämpfe; ob diese motorische Lähmung curarinartiger Natur ist, wird nicht angegeben. Die auf die Krämpfe folgende definitive Lähmung ist zentraler Natur. Bei Kaninchen ist die Substanz, deren letale Dose bei subcutaner Injektion zwischen 0,2 und 0,5 g liegt, ein tonisch-klonisches Krampfgift.

### IV. Strychnin- und Brucinalkylate.

Daß Strychnin durch Methylierung in ein viel unwirksames Produkt übergeht, wurde zuerst von Stahl Schmid<sup>5)</sup> beobachtet. An Stelle der Krampfwirkung erscheint als wesentlichstes Symptom eine fortschreitende

<sup>1)</sup> G. Hoppe-Seyler, Archiv f. experim. Pathol. u. Pharmakol. **24**, 241 (1888).

<sup>2)</sup> G. N. Durdufi, Archiv f. experim. Pathol. u. Pharmakol. **25**, 441 (1889).

<sup>3)</sup> O. v. Fürth, publiziert bei:

<sup>4)</sup> K. Brunner, Monatshefte f. Chemie **17**, 253 (1898).

<sup>5)</sup> C. Stahl Schmid, Annalen d. Physik u. der Chemie **108**, 513 (1859).

Lähmung, deren Natur durch die Experimente von Schroff<sup>1)</sup>, Jolyet und Cahours<sup>2)</sup>, Brown und Fraser<sup>3)</sup>, Loos<sup>4)</sup>, Faure<sup>5)</sup> und v. Tillie<sup>6)</sup> aufgeklärt wurde.

Bei Fröschen, die nach der Injektion von 1 mg eines der wasserlöslichen Salze des Methylstrychnins (z. B. des Sulfats) die Symptome einer rasch fortschreitenden Lähmung der motorischen Funktionen zeigen, wurde schon von Brown und Fraser<sup>7)</sup> durch die bekannten Unterbindungsversuche sowie durch elektrische Reizung von Nerv und Muskel der curarinartige Angriff bewiesen; im Stadium völliger Lähmung ist die Reizung des Ischiadicus ohne Erfolg, während die Reizbarkeit der Gastrocnemien erhalten bleibt [vgl. dagegen Valentin<sup>8)</sup>]. Die Stärke der die motorischen Nervenenden ausgeschnittener Frostmuskeln lähmenden Wirkung beträgt für das Bromid etwa  $\frac{1}{100}$  der Stärke des Curarins (vgl. Tabelle S. 567) [Trendelenburg]. Infolge rascher Zerstörung oder Ausscheidung des Gifts, dessen Schicksal weder bei Fröschen noch bei Säugetieren näher untersucht worden ist, tritt bei nicht letalen Dosen rasche Erholung ein [Faure u. a.].

Häufig aber läßt sich beobachten, daß der Lähmungszustand über ein Stadium von Reflexübererregbarkeit in ein Streckkrampfstadium übergeht, auf das ein tagelang anhaltender Zustand von gesteigerter Reflexübererregbarkeit folgen kann [Schroff, Jolyet und Cahours, Valentin]. Durch die Methylierung des Strychnins und den Übergang in die quartäre Ammoniumbase geht also die ursprüngliche Strychninkrampfwirkung nicht vollkommen verloren, sondern sie wird durch eine neu hinzukommende curarinartige Lähmung nur teilweise überdeckt. Bei den älteren Untersuchungen ist zwar die Möglichkeit, daß diese Krämpfe, die zum Teil auch schon vor Beginn des Lähmungsstadiums beobachtet wurden [Jolyet und Cahours], auf Verunreinigungen der verwendeten Präparate mit nicht methyliertem Strychnin zurückzuführen ist, nicht von der Hand zu weisen, um so mehr als Brown und Fraser, Loos, und Faure, die zum Teil mit sorgfältig gereinigten Methylstrychninsalzen arbeiteten, jede Krampfwirkung vermieden. Doch ist dieser negative Befund nach den neueren Feststellungen von Tillie nur die Folge ungeeigneter Dosierung und ungenügend langer Beobachtungsdauer. Denn wenn man Frösche, deren hintere Extremitäten von der Blutversorgung ausgeschlossen wurden, mit sicher reinem Methylstrychninchlorid (3 mg) vergiftet, so tritt die Paralyse natürlich nur im Vorderteil des Tieres auf, während die hinteren Extremitäten längere Zeit nach der Lähmung der Vorderbeine eine rasch zunehmende und in Strecktetani übergehende Reflexübererregbarkeit zeigen. Der Angriff dieser Krämpfe, die auch am großhirnlosen Frosche, bei Injektion des Gifts in die Aorta und bei lokaler Applikation vom Rückenmarke ausgelöst werden können, liegt in der Medulla spinalis [Tillie, Jolyet und Cahours]. Bei Reizung der Muskeln vergif-

<sup>1)</sup> C. D. Schroff, Wochenbl. der Zeitschr. der k. k. Gesellschaft der Ärzte in Wien **22**, 157 (1866).

<sup>2)</sup> J. Jolyet u. A. Cahours, Compt. rend. de l'Acad. des Sc. **67**, 904 (1868).

<sup>3)</sup> A. Crum Brown u. Th. R. Fraser, Proc. of the Roy. Soc. of Edinburgh **6**, 228 (1868); ibid. **6**, 557 (1869); Transactions of the Roy. Soc. of Edinburgh **25**, 151 (1868/69).

<sup>4)</sup> F. Loos, Über die pharmakologische Gruppe des Curarins. Diss. Gießen (1870).

<sup>5)</sup> J. Faure, Pharmakologische Studien über das schwefelsaure Methylstrychnin. Diss. Dorpat (1880).

<sup>6)</sup> J. Tillie, Archiv f. experim. Pathol. u. Pharmakol. **27**, 1 (1890).

<sup>7)</sup> A. Crum Brown u. Th. R. Fraser, Transactions of the Roy. Soc. of Edinburgh **25**, 151 (1868/69).

<sup>8)</sup> G. Valentin, Archiv f. d. ges. Physiol. **7**, 222 (1873).

teter Frösche mit konstantem Strom finden sich ähnliche Zuckungskurven, wie sie auch nach Curarevergiftung erhalten werden [Valentin<sup>1)</sup>].

Die Frequenz des Herzens vergifteter Frösche ist nicht herabgesetzt; die Reizbarkeit der hemmenden Vagusbahnen nimmt rasch ab, bis schließlich auf elektrische Vagusreizung kein diastolischer Stillstand mehr eintritt und statt dessen eine Beschleunigung der Pulse erfolgt. Da Methylstrychnin den Muscarinstillstand nicht aufzuheben vermag, sprechen die geschilderten Resultate für einen nicotinartigen Angriff [Faure].

Auch bei Säugetieren [Schroff, Jolyet und Cahours, Brown und Fraser, Faure] ist das wesentlichste Symptom eine fortschreitende Lähmung der motorischen Funktionen, die durch Übergreifen auf die Atemmuskulatur den Tod herbeiführt. Daß diese Lähmung curarinartiger Natur ist, stellten Brown und Fraser fest. Bei Kaninchen ist sofort nach dem Tode die Reizung des Ischiadicus häufig ohne Erfolg, obgleich die direkte Muskeleerregbarkeit gut erhalten ist.

Von sonstigen Symptomen werden nur starke Salivation und Pupillenerweiterung bei Hunden [Faure] und von einigen Autoren [Jolyet und Cahours bei Hunden, Mutert<sup>2)</sup> bei Mäusen] Krampferscheinungen heftigen Grades angegeben, während letztere von anderen [Brown und Fraser, und Schroff bei Kaninchen] vermißt wurden.

Der Blutdruck von Katzen wird durch intravenös injizierte Dosen von mehreren Zentigramm Methylstrychninsulfat während einiger Minuten unter Pulsbeschleunigung gesteigert, um dann unter Pulsverlangsamung wieder abzusinken.

Tauben [Mutert] werden wie durch Curare gelähmt, kurz vor dem Tode treten Krampferscheinungen auf, die nicht den Charakter der Strychninkrämpfe haben. Als Symptom, das sowohl dem Strychnin, wie dem Curare fehlt, wird fast regelmäßiges Erbrechen beobachtet. Die Pupille von Vögeln wird bei lokaler Applikation 5 proz. Lösung von Strychninmethylsulfat nicht beeinflusst [H. Meyer<sup>3)</sup>].

Bei Gasstoffwechselversuchen, die Valentin<sup>4)</sup> an methylstrychninvergifteten Fröschen anstellte, fanden sich weder die für Strychninvergiftung noch die für Curarevergiftung typischen Veränderungen.

Die bei subcutaner Injektion tödlichen Dosen — es sind hier nur die leicht wasserlöslichen Salze des Methylstrychnins berücksichtigt — liegen für Kaninchen zwischen 50 und 60 mg Sulfat [Brown und Fraser], für Mäuse bei 5 mg Chlorid [Mutert] und bei 0,75 mg Strychnin als Methylbromid injiziert [Riedel<sup>5)</sup>], für Hunde über 0,08 bis 0,1 g Sulfat resp. Nitrat [Schroff, Faure]. Bei intravenöser Injektion wurden von einem Hund 50 mg Nitrat überstanden, während 80 mg den Tod herbeiführten. Die per os tödliche Dose wurde nur für Kaninchen bestimmt; sie liegt außerordentlich viel höher als die subcutan eben letale Menge und beträgt etwa 15 g [Brown und Fraser]; für Tauben sind etwa 76 mg pro Kilogramm geringste Letaldose.

Frösche werden durch Mengen von 0,25—0,5 mg Sulfat noch nicht vollständig gelähmt, während 0,8—1—2 mg tiefste Lähmung bewirken [Loos,

<sup>1)</sup> G. Valentin, Archiv f. d. ges. Physiol. **7**, 222 (1873); Archiv f. experim. Pathol. u. Pharmacol. **12**, 420 (1880).

<sup>2)</sup> A. Mutert, Beitrag zur Kenntnis der Wirkung des Strychninchlormethylats. Diss. Kiel (1894).

<sup>3)</sup> H. Meyer, Archiv f. experim. Pathol. u. Pharmacol. **32**, 101 (1893).

<sup>4)</sup> G. Valentin, Archiv f. d. ges. Physiol. **7**, 222 (1873).

<sup>5)</sup> J. D. Riedel, Riedels Berichte (1904), S. V.



Faure, H. Meyer<sup>1)</sup>). Letal sind aber erst Mengen von 10 mg oder darüber [Schroff, Loos]. Nach Riedel liegt die lähmende resp. letale Dose bei 0,5 resp. 2—4 mg Strychnin, als Methylbromid injiziert.

**Äthylstrychninjodid** und **-sulfat** wirkt nach Brown und Fraser<sup>2)</sup>, Jolyet und Cahours und Loos ebenso wie Methylstrychnin, doch hat es nur etwa  $\frac{1}{3}$  so stark lähmende Wirkung auf den Frosch. Die Curarinatur der Lähmung ist sichergestellt [Loos]. Während die erstgenannten Autoren Krämpfe vermißten, wurden solche von Jolyet und Cahours und Loos, der glaubt, sowohl an Fröschen wie an Warmblütern mit strychninhaltigem Material gearbeitet zu haben, beobachtet.

**Oxäthylstrychninchlorid** lähmt Frösche von der Dose von 1—2 mg ab und verursacht gelegentlich unvollkommene Streckkrämpfe [Valentin<sup>3)</sup>].

**Benzylstrychninbromid** macht beim Frosch in der Menge von 0,6 mg völlige Lähmung, bei deren Abklingen eine Reflexübererregbarkeit zum Durchbruch kommt [Hildebrandt<sup>4)</sup>].

**Brucinmethyl-** und **Äthylsalze** machen bei Fröschen [Brown und Fraser<sup>2)</sup>, Loos<sup>5)</sup>] und bei Kaninchen [Brown und Fraser] reine curarinartige Lähmung ohne sonstige Nebenerscheinungen. Bei Fröschen wird das Stadium völliger Nervenunerregbarkeit bei erhaltener Muskelreizbarkeit durch 2,5 mg des Methyljodids erzielt [Loos], Kaninchen sterben auf 0,13—0,16 g Methylsulfat subcutan durch Übergreifen der Lähmung auf die Atemmuskulatur; nach dem Tode sind die Ischiadici unerregbar [Brown und Fraser]. Per os wird 0,6 bis 1,2 g ohne Schaden vertragen [Stahlschmidt<sup>6)</sup>, Brown und Fraser].

Das Äthyljodid wirkt am Frosch ebenso stark wie die Methylverbindung, einige Male wurden, vielleicht durch Verunreinigungen bewirkte Krämpfe erhalten [Loos], das **Benzylbromid** lähmt Frösche in Dosen von 1,5 g [Hildebrandt<sup>4)</sup>].

## V. Opiumalkaloidalkylate.

**Morphinmethylat.** Bei der pharmakologischen Prüfung ergab sich wieder eine beträchtliche Abschwächung der für das Ausgangsalkaloid typischen Wirkung und das Neuaufreten einer durch Angriff an den motorischen Nervenenden verursachten lähmenden Wirkung.

Bei Fröschen folgt auf Dosen über 5 mg des Chlorids eine motorische Lähmung, die nach Dott und Stockman<sup>7)</sup> zunächst zentral ausgelöst wird; bei Steigerung der Dosen über 10 mg läßt sich dann durch elektrische Reizung des Ischiadicus und des Gastrocnemius die periphere Natur der endgültigen Lähmung feststellen [Brown und Fraser<sup>2)</sup>, Dott und Stockman]. Neben den Lähmungssymptomen und besonders nach Abklingen derselben beobachteten Hartwich<sup>8)</sup> und Wörner<sup>9)</sup> — ersterer nur an Temporarien —

<sup>1)</sup> H. Meyer, l. c.

<sup>2)</sup> A. Crum Brown u. Th. R. Fraser, Proc. of the Roy. Soc. of Edinburgh **6**, 228 (1868); Transactions of the Roy. Soc. of Edinburgh **25**, 151 (1868/69).

<sup>3)</sup> G. Valentin, Archiv f. d. ges. Physiol. **7**, 222 (1873).

<sup>4)</sup> H. Hildebrandt, Archiv f. experim. Pathol. u. Pharmakol. **53**, 76 (1905).

<sup>5)</sup> F. Loos, Über die pharmakol. Gruppe des Curarins. Diss. Gießen (1870).

<sup>6)</sup> C. Stahlschmidt, Annalen der Physik u. der Chemie **108**, 513 (1859).

<sup>7)</sup> D. B. Dott u. Ralph Stockman, Proc. of the Roy. Soc. of Edinburgh **17**, 321 (1890).

<sup>8)</sup> F. Hartwich, Beitrag zur Kenntnis der Wirkung des Morphinmethylats. Diss. Kiel (1895).

<sup>9)</sup> E. Wörner, Riedels Berichte (1905), S. 27.

sehr lebhaft Reflexüberregbarkeit und Krämpfe, welche letztere Dott und Stockman nicht nach subcutaner, wohl aber noch intraarterieller Injektion erhielten.

Die Pulsfrequenz des Frosches wird selbst durch 0,12 g nur wenig beschleunigt, am isolierten Froschherzen bewirkt dagegen schon die Lösung 1 : 5000 neben unwesentlicher Frequenzänderung eine irreversible Schädigung der Förderungsarbeit [Wörner].

Die Symptome bei Mäusen äußern sich in einem ähnlichen Nebeneinanderbestehen von Lähmung und starker Krampfwirkung [Wörner], bei Kaninchen bewirken Dosen von 25—50 mg subcutan nur Schläfrigkeit, höhere Dosen Curarinlähmung [Brown und Fraser, Dott und Stockman], während die Krampferscheinungen bis auf gelegentliche heftige Muskelzuckungen reduziert sind. Bei Katzen fehlt die für Morphin typische heftige Erregung vollkommen, erst Mengen von 0,45 g subcutan lassen eine schwache Erregung erkennen. Ebenso ist die Mydriasis bei der Dose von 0,15 g nur schwach, um bei Steigerung der Menge deutlich zu werden [Wörner].

Tauben erbrechen nach der Injektion von Morphinmethylchlorid, sie werden gelähmt und zeigen Pupillenerweiterung [Hartwich].

Die den Frosch völlig lähmende Dosis liegt bei etwa 10 mg Chlorid [Dott und Stockman], und über 20 mg pro 100 g [Hartwich] für Esculenten, während Temporarien etwa eine 2,5 mal höhere Empfindlichkeit zeigen.

Für Mäuse wurde die letale Dose bei subcutaner Injektion zwischen 7,5 und 10 mg Bromid [Wörner], für Kaninchen bei 0,15 g Chlorid von Hartwich, bei 0,3 g Chlorid von Dott und Stockman und zwischen 0,5 und 0,6 g Sulfat von Brown und Fraser festgelegt. Per os verträgt das Kaninchen über 1,2 g [Brown und Fraser]; Katzen und Hunde wurden durch 0,6 resp. 1,0 g Bromid, subcutan injiziert, nicht getötet [Wörner].

**Morphinäthylbromid** hat in  $\frac{1}{2}$ proz. Lösung keine curarinartige Lähmung auf isolierte Frogsgastrocnemien (vgl. Tabelle S. 567).

**Apomorphinmethylbromid = Euporphin** hat in gereinigtem Zustand (das Handelspräparat enthielt gegen 6% Apomorphin) eine nur sehr schwache brechenerregende Wirkung. Bei einem Hunde, der auf  $\frac{1}{2}$  mg Apomorphin in 4 Minuten mit Brechen reagierte, waren 6 mg der quartären Base wirkungslos, während 24 mg erst in 10 Minuten Erbrechen auslöste. Vielleicht ist die vollständig apomorphinfreie Brommethylatverbindung ohne jede emetische Wirkung.

Ebenso geht die Excitationswirkung des Apomorphins bei Kaninchen durch Methylieren ganz verloren; selbst 60 mg waren nach subcutaner Injektion in dieser Hinsicht unwirksam. Doch zeigte sich bei dieser Dose als neues, der Ausgangssubstanz fehlendes Symptom curarinartige Lähmung, die zum Tode des Tieres führte. Auch Frösche werden durch Dosen von 6 mg und darüber curarinartig völlig gelähmt. Die lokale Muskelwirkung ist wie bei Apomorphin vorhanden [Harnack und Hildebrandt<sup>1)</sup>]. Pohl<sup>2)</sup> beobachtete bei schneller intravenöser Injektion von Zentigrammdosen des Brommethylates bei Kaninchen eine Respirationsschädigung.

**Kodeinmethylat.** Das oben für Morphinmethylat Gesagte gilt auch für Kodein: durch den Übergang in die quartäre Base wird die Krampfwirkung abgeschwächt und als neues Symptom wird curarinartige Lähmung erzielt.

<sup>1)</sup> E. Harnack u. H. Hildebrandt, Archiv f. experim. Pathol. u. Pharmakol. **61**, 343 (1909).

<sup>2)</sup> J. Pohl, Arch. intern. de Pharmacodyn. et de Thér. **13**, 479 (1904).

Doch ist die Lähmung, die bei Fröschen nach Injektion von Dosen über 1—2 mg des Sulfates als erstes Vergiftungssymptom erscheint, nur zum Teil durch Angriff an den motorischen Nervenenden bewirkt. Denn Dott und Stockman<sup>1)</sup> konnten vor und Schütze<sup>2)</sup> nach dem Eintreten der curarinartigen Lähmung, deren Natur schon von Brown und Fraser<sup>3)</sup> sichergestellt war, eine zentral ausgelöste Lähmung feststellen. Neben den Lähmungserscheinungen gehen Steigerung der Reflexe und bei höheren Dosen (20—40 mg) heftige pikrotoxinartige Krämpfe einher; letztere lassen sich durch intraarterielle Injektion des Giftes fast momentan auslösen [Dott und Stockman, Wörner<sup>4)</sup>].

Das isolierte Froschherz wird durch eine Lösung 1 : 2500 in seiner Schlagfrequenz nicht beeinflusst, die Arbeitskraft läßt dagegen etwas nach [Wörner].

Den gleichen Symptomenkomplex finden wir bei Warmblütern wieder: Mäuse zeigen auf 20 mg neben schwachen Krämpfen Lähmung [Wörner]; bei Kaninchen folgt auf 0,09 g pro Kilogramm Hypnose, neben der bei 0,17 g pro Kilogramm Reflexübererregbarkeit, aber keine Krämpfe zur Ausbildung kommen [Dott und Stockman, Schroeder<sup>5)</sup>], und Katzen werden durch 0,18 g pro Kilogramm vorübergehend gelähmt, daneben erscheinen Muskelzuckungen und Mydriasis [Wörner]. Die letale Dose liegt für Kaninchen zwischen 0,17 und 0,19 g Sulfat pro Kilogramm subcutan injiziert [Dott und Stockman, Schroeder], für Mäuse bei 30 mg Bromid [Wörner] resp. bei 17 mg Chlorid [Hoffmann<sup>6)</sup>], Katzen und Hunde überlebten 0,17 g pro Kilogramm [Wörner, Schütze]. Tauben sterben nach Dosen über 0,78 g pro Kilo, Temporarien nach 1 g pro Kilo [Schroeder].

Acetylkodeinmethylechlorid ist für Mäuse giftiger als das Kodeinmethylechlorid, letal sind schon 9 mg [Hoffmann].

Papaverinmethylechlorid bewirkt ebenso wie Papaveraldinmethyl- und Papaverinoläthylechlorid bei Kaninchen in der Dose von 0,1—0,2 g injiziert eine akute Nephritis, die nach einigen Tagen den Tod verursacht. Diese Nierenentzündung fehlt den tertiären Ausgangssubstanzen [Pohl<sup>7)</sup>]. Weiter tritt nach intravenöser Injektion eine Verlangsamung der Atmung ein, die nach Zentigrammdosen zu völligem Stillstand in Expirationsstellung übergehen kann, so daß der Tod des Tieres durch Asphyxie erfolgt. Dieser Atemstillstand verläuft nicht nach dem Typus des Kratschmerschen Reflexes; denn die Durchtrennung der Trigemini oder die Lähmung der Trigeminusenden durch Cocain verhindert den Stillstand nicht. Er wird vielmehr am Atemzentrum ausgelöst. Curarinwirkung fehlt den genannten 3 Basen [Pohl<sup>7)</sup>, Marshall<sup>8)</sup>]. Doch geht die reflexsteigernde Wirkung des Papaverins auf Frösche und Meerschweinchen durch die Methylierung verloren [Laidlaw<sup>9)</sup>].

Thebainmethyljodid und -sulfat lähmen dagegen die motorischen Nervenendigungen nach Art des Curarins. Denn Brown und Fraser<sup>3)</sup> fanden, daß bei Kaninchen nach tödlicher Vergiftung — es sind hierzu 0,5—0,6 g Jodid

<sup>1)</sup> D. B. Dott u. Ralph Stockman, Proc. of the Roy. Soc. of Edinburgh **17**, 321 (1890).

<sup>2)</sup> A. Schütze, Med. Klinik **1**, 208 (1905).

<sup>3)</sup> A. Crum Brown u. Th. R. Fraser, Proc. of the Roy. Soc. of Edinburgh **6**, 228 (1868); Transactions of the Roy. Soc. of Edinburgh **25**, 151 (1868/69).

<sup>4)</sup> E. Wörner, Riedels Berichte (1905), S. 23.

<sup>5)</sup> J. Schroeder, Beitrag zur Kenntnis des Codeinchlormethylate. Diss. Kiel 1896.

<sup>6)</sup> Hoffmann, publiziert bei E. Wörner, Riedels Berichte (1905), S. 35.

<sup>7)</sup> J. Pohl, Arch. intern. de Pharmacodyn. et de Théor. **13**, 479 (1904).

<sup>8)</sup> C. R. Marshall, Journ. of Physiol. **38**, 84 (1909).

<sup>9)</sup> P. P. Laidlaw, Biochem. Journ. **5**, 243 (1910).



oder 0,27—0,3 g des besser wasserlöslichen Sulfates nötig — die Ischiadici bei erhaltener direkter Muskeleerregbarkeit gelähmt sind. Auch bei Fröschen (12 mg Sulfat) konnte die Curarinnatur der Lähmung nachgewiesen werden. Krampfsymptome wurden nie beobachtet.

## VI. Pilocarpinalkylate.

Durch die Methylierung und Äthylierung verliert das Pilocarpin seine erregende Wirkung auf die Vagusendigungen: die Haut der Frösche bleibt nach der Injektion trocken, die Pulsfrequenz von Kaninchen wird auf kleinere Dosen nicht gesenkt, im Gegenteil, der Herzvagus wird auf 10 mg des Methylnitrats intravenös gegen Pilocarpin unempfindlich. Erst sehr große Dosen (0,46 g per os) hemmen die Pulsfrequenz, vermutlich durch Herzmuskelschädigung. Auch die Speichel- und Darmerregung fehlt, und 1proz. Lösungen wirken nach Eintropfen in den Bindehautsack bei Menschen nicht miotisch [Marshall<sup>1)</sup>].

## VII. Atropinalkylate.

Durch Methylieren verliert Atropin die Krampfwirkung beim Frosch. Die Krämpfe sind durch eine starke lähmende Wirkung, die schon auf Dosen von 0,6 mg des Sulfates [Brown und Fraser<sup>2)</sup>] oder 1 mg des Jodids [Loos<sup>3)</sup>] in Erscheinung tritt, völlig verdeckt [siehe auch v. Issekutz<sup>4)</sup>, Ebeling<sup>5)</sup>].

Auch bei Säugetieren, die das Methylnitrat nur wenig langsamer als das Atropinsulfat resorbieren [v. Issekutz], fehlt die krampferregende Wirkung, Kaninchen werden durch Dosen von 0,12 g des Sulfates schon nach wenigen Minuten für kurze Zeit gelähmt; bei Steigerung der Dosen erfolgt der Tod an Phrenikuslähmung [Dreser<sup>6)</sup>]. Während für Frösche der Angriff der Lähmung in die motorischen Nervenenden zu lokalisieren ist — das Methylbromid wirkt auf isolierte Froschmuskeln stärker lähmend ein als Tetramethylammoniumchlorid (vgl. Tabelle S. 567) —, sind die Ischiadici des Kaninchens nach dem Erstickungstod elektrisch noch erregbar [Brown und Fraser]. Dreser konnte in Versuchen an Hunden, die im Laufband arbeiteten, feststellen, daß die von Atropin bewirkte rasche Ermüdung nach Methylatropinnitrat fehlt. Pohl<sup>7)</sup> ist der Ansicht, daß der Atemstillstand — schon durch 3 mg pro Kilogramm wird bei intravenöser Injektion des Kaninchens die Atmung geschädigt — zentraler Natur ist.

Der Übergang des Atropins in die quartäre Verbindung unterdrückt dagegen die lähmende Wirkung auf die Vagusenden nicht: am Froschherzen wird der Muscarinstillstand aufgehoben [Ebeling], und der Herzvagus des Kaninchens wird nach der Injektion von 30 mg subcutan schon nach 7 Minuten unerregbar; auch 3 mg waren noch wirksam. Und bei lokaler Applikation einer Menge von etwa  $\frac{1}{1600}$  mg Atropinmethylsulfat auf das Hundeauge [Brown und Fraser] oder von etwa  $\frac{1}{1000}$  mg Methyljodid resp.  $\frac{1}{3000}$  mg Methylnitrat auf das Katzenauge [Dreser<sup>6)</sup>] wird eine viele Stunden lang anhaltende Mydri-

<sup>1)</sup> C. R. Marshall, Journ. of Physiol. **31**, 120 (1904).

<sup>2)</sup> A. Crum Brown u. Th. R. Fraser, Proc. of the Roy. Soc. of Edinburgh **6**, 461 (1869); Transactions of the Roy. Soc. of Edinburgh **25**, 693 (1868/69).

<sup>3)</sup> F. Loos, Über die pharmakologische Gruppe des Curarins. Diss. Gießen (1870).

<sup>4)</sup> B. v. Issekutz, Zeitschr. f. experim. Pathol. u. Ther. **19**, 99 (1917).

<sup>5)</sup> A. Ebeling, Beitrag zur Kenntnis der Wirkung des Atropinchlormethylats. Diss. Kiel 1895.

<sup>6)</sup> Dreser, publ. bei W. Erbe, Eumydrin, ein neuer Atropinersatz. Diss. München (1903).

<sup>7)</sup> J. Pohl, Arch. intern. de Pharmacodyn. et de Thér. **13**, 479 (1904).

asis, die bei Kaninchen auch nach der subcutanen Injektion erscheint, beobachtet [Brown und Fraser]. Die lähmende Wirkung auf die Speicheldrüsen des Hundes beträgt das  $1\frac{1}{2}$ -fache der Atropinwirkung (beide Körper als Basen berechnet) [Cushny<sup>1)</sup>]. Letal ist für Kaninchen die subcutan injizierte Menge von 0,15 g des Sulfates und 0,18 g des Jodides; per os ist 1,8 g nicht tödlich [Brown und Fraser]. Tauben sterben auf etwa 40 mg pro Kilo [Ebeling]. Frösche erholen sich nach 3 und 5 mg [Brown und Fraser, Loos]. Tödlich ist für sie die Menge von 50 mg pro Kilo (Eskulenten) [Ebeling]. Atropin-äthylat hat beim Frosch etwas schwächere Curarinwirkung als das Methylat, die Herzvaguslähmung bei Kaninchen ist vorhanden [Brown und Fraser].

Atropinbenzylat macht bei lokaler Applikation auf das Katzenauge in der Menge von 0,286 mg Mydriasis [Dreser] und lähmt in der Menge von 0,6 mg den Frosch [Hildebrandt<sup>2)</sup>].

Atropinmethyllumoniumschwefelsäure besitzt bei Fröschen und Kaninchen curarinartige Wirkung, die die Krampfsymptome der Atropinschwefelsäure bei diesen Tieren fast völlig überdeckt, während bei Mäusen die Krampfwirkung unverändert erhalten bleibt. Die für die Atropinschwefelsäure typische Atemzentrums-erregung findet sich auch noch nach dem Übergang in die quartäre Form [Trendelenburg<sup>3)</sup>].

Homatropinmethylnitrat hat bei starker curareartiger Wirkung nur noch angedeutet die erregende Wirkung des Homatropins auf das Zentralnervensystem. Tödliche Dose ist 0,1 g pro Kilo Katze [v. Issekutz].

Tropinbenzyljodid und Tropiniodessigsäuremethylester ist bei Fröschen viel schwächer lähmend wirksam als das Atropinbenzyljodid [Hildebrandt<sup>2)</sup>].

### VIII. Cocainmethyljodid

hat nach Ehrlich und Poulsson<sup>4)</sup> keine anästhesierende Wirkung mehr [vgl. dagegen Heynssen<sup>5)</sup>] und zeigt nicht mehr die für Cocain typischen Veränderungen der Leber vergifteter Tiere. Curarinwirkung ist beim Frosch vorhanden [Heynssen].

### IX. Nicotinalkylate.

Bei der Überführung des Nikotin in die quartäre Base wird zuerst der im hydrierten Pyrrolkern sitzende Stickstoff 5wertig, später dann auch der Pyridinstickstoff. Es ist möglich, daß die von den älteren Untersuchern verwendeten Präparate nur unvollkommen alkyliert waren.

Das Nicotinmethyljodid und -sulfat hat entgegen den in der Literatur häufig zu findenden Angaben nach Loos<sup>6)</sup> bei Fröschen echte Curarinwirkung, d. h. nach dem Tode ist die elektrische Reizung der Ischiadici ohne Wirkung, während die Muskeln selbst noch lebhaft reagieren. Allerdings ist die Wirksamkeit der Salze sehr gering. Denn nach 50 mg Jodid und 33 mg Sulfat ist die Lähmung noch keine ganz vollkommene, erst 0,1 g des Sulfates wirkt

<sup>1)</sup> A. R. Cushny, Journ. of Pharmacol. and experim. Therap. **15**, 105 (1920).

<sup>2)</sup> H. Hildebrandt, Archiv f. experim. Pathol. u. Pharmacol. **53**, 76 (1905).

<sup>3)</sup> P. Trendelenburg, Archiv f. experim. Pathol. u. Pharmacol. **73**, 118 (1913).

<sup>4)</sup> P. Ehrlich u. Poulsson, publiziert bei P. Ehrlich u. A. Einhorn, Berichte d. Deutsch. chem. Gesellschaft **72**, II, 1870 (1894). — P. Ehrlich, Deutsche med. Wochenschr. **16**, 717 (1900).

<sup>5)</sup> B. Heynssen, Beitrag zur Kenntnis der Wirkung des Cocain-Chlormethylates. Diss. Kiel 1895.

<sup>6)</sup> F. Loos, Über die pharmakologische Gruppe des Curarins. Diss. Gießen (1870).

völlig lähmend [Loos]; Brown und Fraser<sup>1)</sup> erhielten sogar durch 0,18 g Jodid keine völlige Lähmung.

Für Kaninchen, die eine curarinartige Lähmung zeigen, liegt die tödliche Dose zwischen 0,9 und 1,2 g des Jodides, subcutan injiziert [Brown und Fraser].

Das Nicotinäthylat führt nach 0,15 g beim Frosch ebenfalls zu einer Lähmung der motorischen Nervenenden (Unerregbarkeit der Gastrocnemien von den Ischiadici aus bei erhaltener direkter Erregbarkeit) [Loos]. Das Diäthyljodid lähmt in 10/100 Lösung isolierte Froeschmuskeln nicht (vgl. Tabelle S. 567).

Das Benzyldijodid hat nach Hildebrandt<sup>2)</sup> keine curarinartige Wirkung, es wirkt lähmend in der Dose von 30 mg. Die Nicotinwirkung ist nicht erhalten.

## X. Chininalkylate.

**Chininmethylsalze** machen nach Rosenstein<sup>3)</sup> und Loos Lähmungserscheinungen, die von letzterem beim Frosch näher untersucht und als curarinartiger Natur erkannt wurden. Schon 1,6 mg des Sulfates bewirkt nach weniger als 2 Stunden völlige Lähmung.

Auch **Methylechininjodmethylat** wirkt lähmend, während die zugehörige tertiäre Base Krämpfe verursacht [Rosenstein].

Für **Cinchoninmethylsalze** gilt das für Chininmethylat Gesagte; die Lähmung [Rosenstein] ist wieder curarinartiger Natur und sie wird durch Dosen zwischen 1,6 und 2,5 mg des Sulfates vollkommen [Loos]. Bei Kaninchen erfolgt auf 3 g per os nur Diarrhöe [Hildebrandt<sup>2)</sup>]. Das Amyljodid hat etwas schwächere Wirkungsintensität, die lähmenden Dosen liegen zwischen 2,5 und 5,0 mg. Die gleiche Wirksamkeit (3 mg) kommt dem Cinchoninjodessigsäuremethylester zu [Hildebrandt<sup>4)</sup>]. Methylecinchoninmethylat ist ungiftiger als das tertiäre Alkaloid [Hildebrandt<sup>2)</sup>]. Auch bei dem Dimethylecinchoninchlorbenzylat und Cinchonindichlormethylat macht die Krampfwirkung der Ausgangssubstanzen einer lähmenden Wirkung Platz [Rosenstein]. **Cinchotoxin-** und **Methylecinchotoxinmethylsalze** zeigen neben Lähmung Krämpfe, die bei den meisten Tierarten schwächer sind als die durch die tertiären Alkaloide ausgelösten [Hildebrandt<sup>2)</sup>].

## XI. Delphininmethylsulfat

gehört zu den intensiv wirkenden Alkaloidmethylaten; schon 0,5 mg genügen, um einen Frosch in weniger als 3 1/2 Stunden vollkommen zu lähmen, während nach 0,1 mg die Lähmung auf die hinteren Extremitäten beschränkt ist und nach 0,01 mg nur geringe Atemstörungen zu beobachten waren [Loos]. Diese Lähmung verläuft nach Injektion der reinen Base ohne alle Nebenwirkungen. Die Muskelzuckungskurve glich der nach Veratrinalkylaten erhaltenen.

## XII. Veratrinmethylat

hat viel geringere Wirksamkeit, so daß große Frösche selbst durch 10 mg nur unvollständig gelähmt wurden. Die Muskelkurve vergifteter Frösche war dadurch charakterisiert, daß der Muskel nach der ersten elektrischen Reizung

<sup>1)</sup> A. Crum Brown u. Th. R. Fraser, Proc. of the Roy. Soc. of Edinburgh **6**, 228 (1868); Transactions of the Roy. Soc. of Edinburgh **25**, 151 (1868/69).

<sup>2)</sup> H. Hildebrandt, Archiv f. experim. Pathol. u. Pharmakol. **53**, 76 (1905).

<sup>3)</sup> W. Rosenstein, Compt. rend. de l'Acad. des Sc. **130**, I, 752 (1900).

<sup>4)</sup> H. Hildebrandt, Archiv f. experim. Pathol. u. Pharmakol. **59**, 127 (1908).



verkürzt blieb und nur durch höhere Belastung auf seine Anfangslänge zurückgebracht werden konnte [Loos].

Die Versuche mit Veratrinamyljodid ließen, da das verwendete Präparat unrein war, noch eine Krampfwirkung erkennen, neben der eine lähmende Wirkung einherging [Loos<sup>1)</sup>].

### XIII. Canadinmethyle.

Da das Canadin ein asymmetrisches C-Atom besitzt und da von der l- wie von der d-Verbindung wegen des asymmetrischen N-Atomes eine  $\alpha$ - und eine  $\beta$ -Form besteht, sind 4 verschiedene Canadinmethyle vorhanden, die von Laidlaw<sup>2)</sup> auf die Stärke ihrer curarinartigen Wirkung geprüft wurden.

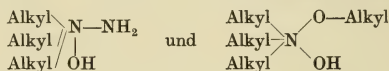
Bei der subcutanen Injektion werden Frösche durch etwa 10 mal kleinere Dosen der  $\beta$ -Verbindung, als von der  $\alpha$ -Verbindung des l-Canadinmethylchlorides fast völlig gelähmt (0,25 mg gegen 2,5 mg). Durch getrennte Durchströmung der Beine des Frosches mit den verschiedenen Lösungen und Registrierung der Ermüdungsreihen zeigte sich weiter, daß die racemische  $\beta$ -l-d-Verbindung etwa 4 mal stärker wirkte als die racemische  $\alpha$ -Verbindung. Für  $\alpha$ - und  $\beta$ -l-Canadinmethylchlorid liegt das Wirkungsverhältnis bei 1 : 10 oder, wenn auf das Gewicht der ungleichen Mengen von Kristallwasser enthaltenden Basen umgerechnet wird, bei 1 : 12 und für  $\alpha$ -l, resp.  $\alpha$ -d-l-Canadinmethylchlorid bei 1 : 5. Aus diesen Daten läßt sich berechnen, daß die  $\beta$ -Verbindung der rechtsdrehenden Form 3 mal wirksamer ist, als die  $\alpha$ -Verbindung.

### XIV. Isocalycanthinmethyle

unterscheidet sich vom Isocalycanthin durch das Fehlen der krampferregenden Wirkung und das Neuauftreten einer curarinartigen, lähmenden Wirkung (Frösche 5—10 mg) [Mc Guigan und v. Hess<sup>3)</sup>].

### XV. Pyrazol- und Azolalkyle.

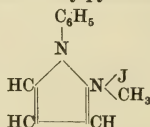
Diese Substanzen können wir uns abgeleitet vorstellen von den durch Reaktion von Halogenalkylen mit Hydrazin und mit Hydroxylamin entstehenden quartären Azonium- und den Trialkylalkoxylammoniumbasen vom Typus



Über diese beiden Gruppen selbst liegen keine pharmakologischen Versuche vor; sie dürften aller Wahrscheinlichkeit nach curarinartig wirken.

Der Einfluß der Alkylierung auf Substanzen der Pyrazolreihe ist bisher nur selten untersucht. Die Pyrazolonkörper selbst besitzen keine Curarinwirkung. Diese erscheint aber zum Teil dann, wenn ein Stickstoff des Ringes alkyliert wird.

Sabbatani<sup>4)</sup> fand, daß das Phenylpyrazoljodmethylat



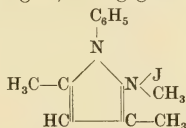
<sup>1)</sup> F. Loos, l. c.

<sup>2)</sup> P. P. Laidlaw, Journ. of Pharmacol. and experim. Therap. **4**, 461 (1912/13).

<sup>3)</sup> H. Mc Guigan u. C. L. v. Hess, Journ. of Pharmacol. and experim. Therap. **3**, 441 (1911).

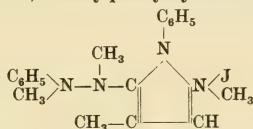
<sup>4)</sup> L. Sabbatani, Arch. ital. de Biol. **19**, 321 (1893).

bei Fröschen in der Menge von 10 mg zunehmende Lähmung bewirkt, deren Natur zweifellos eine curarinartige ist (daneben wird der Herzvagus atropinartig gelähmt, der Blutdruck der Hunde wird unter Pulsverlangsamung durch direkte Gefäßwirkung gesteigert). Dagegen hat **Phenyldimethylpyrazoljod-**

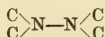


**methylat** und **-chlormethylat** nach Tappeiner und Canné<sup>1)</sup> bei Fröschen keine Curarinwirkung zur Folge, sondern die nach der Injektion auftretende Lähmung ist zentralen Ursprungs. Typisch für diese Substanz und für **Methyldiphenylpyrazolchlormethylat** ist eine Lähmung der Atmung bei Kaninchen, denen die Substanzen (von der letztgenannten Substanz 1—4 mg pro Kilogramm) intravenös injiziert werden [Tappeiner<sup>2)</sup>].

Da nach K. Kobert<sup>3)</sup> **Methylphenylhydrazinopyrinjodmethylat**

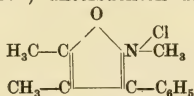


sich pharmakologisch von dem zugehörigen Chlorhydrat dadurch unterscheidet, daß es bei Fröschen in der Menge von 10—20 mg Curarinwirkung besitzt, glaubt Kobert, daß die Gruppe



den Curarincharakter verleiht: nach Kobert können also nicht nur die quartären Stickstoffverbindungen, in denen an einem N-Atom die 4 Valenzen an C gebunden sind, sondern auch Stickstoffketten, die endständig je 2 an C verknüpfte Valenzen besitzen, jene Wirkung entfalten.

Tappeiner und David<sup>4)</sup> untersuchten das **Methylphenylisoxazolchlor-methylat**



und fanden, daß 20 mg Frösche vollkommen curarinartig lähmen: es hat also der alkylierte Stickstoff der besprochenen Reihen auch dann die typische Lähmung der motorischen Nervenendigungen zur Folge, wenn er nicht an 4 C-Atome gebunden ist. Das Methylphenylisoxazolalkylat hat bei Warmblütern eine ähnliche Atemlähmung wie die genannten Pyrazolalkylate zur Folge. Denn die Atmung von Kaninchen wird schon durch 1 bis 2 mg pro Kilogramm für kürzere Zeit in Expirationsstellung stillgestellt [Tappeiner, Marshall<sup>5)</sup>]. Der Stillstand wird nach Tappeiner durch eine Reizung der

<sup>1)</sup> H. Tappeiner u. Canné, *Archiv f. experim. Pathol. u. Pharmakol.* **28**, 296 (1891).

<sup>2)</sup> H. Tappeiner, *Archiv f. experim. Pathol. u. Pharmakol.* **37**, 325 (1896).

<sup>3)</sup> K. Kobert, *Zeitschr. f. experim. Pathol. u. Ther.* **9**, 614 (1911).

<sup>4)</sup> H. Tappeiner, l. c. u. A. David, *Pharmakologische Untersuchungen über einige Isoxalole*. Diss. München (1892).

<sup>5)</sup> C. R. Marshall, *Proc. of the Physiol. Soc.*, 5. Juni (1909); *Journ. of Physiol.* **38**, S. LXXXIV (1909).

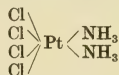
sensiblen Nervenendigungen der Nasenschleimhaut ausgelöst. Denn auf der einen Seite gelingt es durch lokale Applikation einer geringen Menge der 2proz. Lösung auf die Nasenschleimhaut den reflektorischen Stillstand auszulösen, während andererseits eine Lähmung der Nasennervenendigungen durch Cocain den Stillstand verhindert. Der beschriebene reflektorische Atemstillstand ist eine Folge der Alkylierung; er fehlt der zugehörigen tertiären Verbindung.

## 8. Metallammoniakverbindungen (Ammine).

### Einleitung<sup>1)</sup>.

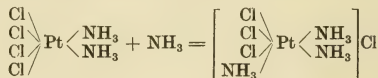
Die in diesem Kapitel zu besprechenden Verbindungen leiten sich von Metallatomen ab, die nach Absättigung ihrer Valenzen unter Bildung weiterer Atomverbindungen komplexe Moleküle aufbauen können. Während die ursprünglichen Valenzen (= Hauptvalenzen) Radikale binden, die selbständige Ionen darstellen, z. B. Säurereste, vereinigen sich die neu hinzutretenden Affinitäten (= Nebenvalezen) mit Radikalen, die nicht als einwertige Ionen auftreten, z. B. mit  $\text{NH}_3$  oder  $\text{H}_2\text{O}$ . Die Summe der Haupt- und Nebenvalezen (= Koordinationszahl) beträgt bei den meisten Metallamminen 6.

Sind in den Metallkomplexen sämtliche Hauptvalenzen durch Halogene und sämtliche Nebenvalezen durch Ammoniakreste besetzt, so leiten diese koordinativ gesättigten Verbindungen in wässriger Lösung den elektrischen Strom gar nicht oder nur sehr schwach. Hieraus folgt, daß in Verbindungen wie



die Säurereste nicht abdissoziiert sind und keinen Ionencharakter haben. Daher sind auch die zum Nachweis der betreffenden Säureanionen typischen Reaktionen negativ.

Wenn man Ammoniak auf diese nicht leitenden komplexen Moleküle einwirken läßt, verbindet sich jedes hinzukommende Ammoniakmolekül unter Auftreten einer Nebenvalezen des N-Atoms mit dem zentralen Metallatom und verdrängt dabei je ein Halogenatom aus der ursprünglichen direkten Verbindung mit dem Metallatom; das Halogenatom tritt nun in ionogener Form auf:



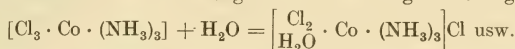
Diese Auslagerung von Halogenatomen geht stufenweise weiter, bis sämtliche 6 Koordinationsstellen durch Ammoniakmoleküle besetzt sind und alle Halogene in dissoziierter Form ausgetreten sind (= Hexamminsalze). Je mehr Ammoniak eingelagert ist und dadurch die Zahl ionogener Halogene gewachsen ist, um so besser wird die elektrische Leitfähigkeit: während  $[\text{Cl}_4 \cdot \text{Pt} \cdot (\text{NH}_3)_2]$  den Strom fast nicht leitet, haben die Ammoniakeinlagerungsverbindungen bei  $v = 1000$  folgende Leitfähigkeit:  $[\text{Cl}_3 \cdot \text{Pt} \cdot (\text{NH}_3)_3]\text{Cl} = 96$ ,  $[\text{Cl}_2 \cdot \text{Pt} \cdot (\text{NH}_3)_4]\text{Cl}_2$

<sup>1)</sup> Über die Theorie der Ammine vergleiche man: A. Werner, Neuere Anschauungen auf dem Gebiete der anorganischen Chemie. Aus: Die Wissenschaft, Heft 8. Braunschweig 1905. — A. Werner u. A. Miolatti, Zeitschr. f. physikal. Chemie **12**, 35 (1893); **14**, 506 (1894); **21**, 225 (1896). — A. Werner u. Ch. Herty, l. c. **38**, 331 (1901). — R. Weiland, Einführung in die Chemie der Komplexverbindungen. Stuttgart 1919.



= 228 und  $[\text{Pt} \cdot (\text{NH}_3)_3]\text{Cl}_4 = 522$ ; die Ammoniakelagerungsverbindungen bilden also in wässriger Lösung ein ein- bis vierwertiges Kation. — Ganz analog liegen die Verhältnisse bei den Amminen, die von anderen Metallatomen gebildet werden.

Ebenso wie Ammoniak (und andere N-haltige Moleküle) lagert sich auch Wasser oder die Hydroxogruppe mittels einer Nebenvalenz des Sauerstoffatoms an die Stelle der Säurereste in die koordinativ gesättigten, nicht leitenden Ammine ein, wobei wieder mit steigender Zahl ausgelagerter, ionen gewordenen Säurereste die Leitfähigkeit der wässrigen Lösung steigt:



Bei manchen der Metallammine verdrängt das Wasser die Säureanionen so leicht, daß die wässrigen Lösungen der Ammine sehr rasch immer leitfähiger werden. Vielleicht erklärt sich mit dieser Unbeständigkeit das atypische pharmakologische Verhalten einiger Ammine.

**Wirkung auf Kolloide.** In ihrer Wirkung auf Suspensionskolloide (kolloidales  $\text{As}_2\text{S}_3$ , kolloidales Gold, kolloidale Kieselsäure) verhalten sich die Komplexverbindungen, soweit sie Ionencharakter haben, genau wie gleichwertige einfache Kationen. So haben die einwertigen Komplexionen eine ebenso schwache flockende Wirkung wie die Na, K, Li-Ionen; bei den zweiwertigen Komplexionen steigt sie, wie bei Ca, Mg, Ba erheblich an, und die dreiwertigen erreichen die gleiche starke aufflockende Wirksamkeit, wie sie die dreiwertigen Kationen der seltenen Erden haben [Freundlich und Schlucht<sup>1</sup>), Mines<sup>2</sup>)].

Nach Mines steigt die flockende Wirkung der Komplexionen auf typische Emulsionskolloide (Eiweiß, Hämoglobin, Gelatine) mit ihrer Wertigkeit auch stark an, aber nicht so stark, wie es bei den zwei- und besonders den dreiwertigen einfachen Kationen an Emulsionskolloiden beobachtet wird. Auf zerschnittene Muskeln wirkt dreiwertiges Hexamminkobaltisalz quellend [Wiechmann<sup>3</sup>]).

Die Wirkung, die alle komplexen Kationen auf kolloidale Systeme äußern, erklärt manche ihrer pharmakologischen Eigenschaften. So können die zweiwertigen und dreiwertigen Komplexionen manche der Wirkungen, die die zweiwertigen Ca-, Sr- oder Mg-Ionen auf Organe oder Organismen äußern, ebenfalls auslösen, so daß Ca, Sr oder Mg durch sie vertreten werden kann: sie heben die K-Ionen-Giftwirkung auf den Skelettmuskel, den Magen- und den Herzmuskel des Frosches auf (einwertige Komplexkationen können dies nicht) und hemmen, wie jene, die durch NaCl ausgelösten fibrillären Muskelzuckungen und den Kaliumruhestrom des Muskels, während die Wirkung des Ca-Mangels auf Herz, Magen und Nervenenden durch zweiwertige Komplexionen nicht aufgehoben wird [Höber<sup>4</sup>]). Die dreiwertigen Komplexionen wirken ebenfalls nach Art der dreiwertigen Kationen, z. B. der der seltenen Erden, aber letztere sind weit stärker wirksam (Herzlähmung [Mines<sup>5</sup>]), Schädigung von Paramäcien [Dale<sup>6</sup>]), Lähmung der Froschskelettmuskeln [Höber und Späth<sup>7</sup>]), Agglutination der roten Blutkörperchen [Mines<sup>8</sup>]) und Hämolyse [Höber<sup>4</sup>]). Mines

<sup>1</sup>) H. Freundlich u. H. Schlucht, Zeitschr. f. physikal. Chemie **80**, 564 (1912).

<sup>2</sup>) G. R. Mines, Journ. of Physiol. **40**, 327 (1910); Kolloidchem. Beihefte **3**, 191 (1912).

<sup>3</sup>) E. Wiechmann, Archiv f. d. ges. Physiol. **182**, 74 (1920).

<sup>4</sup>) R. Höber, Archiv f. d. ges. Physiol. **166**, 531 (1917); **182**, 104 (1920).

<sup>5</sup>) R. G. Mines, Journ. of Physiol. **40**, 41 (1910).

<sup>6</sup>) Dor. Dale, Journ. of Physiol. **46**, 129 (1913).

<sup>7</sup>) R. Höber u. R. A. Späth, Archiv f. d. ges. Physiol. **159**, 433 (1914).

<sup>8</sup>) R. Mines, Kolloidchem. Beihefte **3**, 191 (1912).

schloß aus der Unterlegenheit der dreiwertigen Komplexionen gegenüber den dreiwertigen einfachen Kationen, daß die von ihnen veränderten Zellkolloide mehr den Charakter der Emulsionskolloide als den der Suspensionskolloide haben. Auch für die Wirkung der Ammine auf Fermente ist die Wertigkeit von Einfluß [Funk<sup>1)</sup>].

Andere pharmakologische Wirkungen der Komplexverbindungen sind nicht nur von ihrer Wertigkeit abhängig. So die curarinartige Wirkung, die auch schon bei den koordinativ gesättigten, also nullwertigen und nicht leitenden Komplexverbindungen angedeutet vorhanden ist und die durch  $\text{NH}_3$ -Einlagerung und Verdrängung von Säureresten sehr verstärkt wird. Es ist zum mindesten nicht allein die durch die Einlagerung des  $\text{NH}_3$  bedingte Zunahme der Wertigkeit, die für die Zunahme der curarinartigen Wirksamkeit verantwortlich ist, sondern die Zahl der  $\text{NH}_3$ -Moleküle ist mitbestimmend. Denn wenn statt Ammoniak Wasser eingelagert wird, so wird die Wertigkeit ja ebenso gesteigert, ohne daß die Verstärkung der Curarinwirkung in gleicher Weise sich ausbildet. Gleiches gilt anscheinend für die pikrotoxinartige Krampfwirkung und die am Muskel ausgelösten fibrillären Muskelzuckungen. Wie die Einlagerung von  $\text{NH}_3$  wirkt auch der Eintritt aliphatischer Amine oder zyklischen N-haltigen Komplexe wirkungsverstärkend.

Die Lähmung der motorischen Nervenendigungen ist ebenso wie die Erregung des Zentralnervensystems zu Krämpfen oder die der Muskeln zu fibrillären Zuckungen von der Natur des zentralen Metallatoms ganz unabhängig: Pt-, Co-, Rh-, Cr-Komplexverbindungen wirken alle annähernd gleichartig. Ihnen allen fehlt die für die einfachen Verbindungen der entsprechenden Metallatome typische Giftwirkung.

#### I. Platinammine.

Es bestehen zwei Reihen, da sowohl das zwei- wie das vierwertige Platin Komplexverbindungen bildet. Einige derselben wurden von Hofmeister<sup>2)</sup> untersucht.

1. Koordinativ gesättigte, nicht leitende Verbindungen.

a) **Platosamminnitrat**,  $[(\text{NO}_3)_2 \cdot \text{Pt} \cdot (\text{NH}_3)_2]$  führt bei Fröschen in der Menge von 10 mg zu Reflexsteigerung, tonischen Krämpfen und fibrillärem Muskelzucken; schwache Curarinwirkung ist vorhanden. Der Krampfsprung wurde in das Rückenmark lokalisiert, während die fibrillären Muskelzuckungen ganz peripher ausgelöst werden und auch noch nach Curarinisieren zu beobachten sind.

Bei Kaninchen sind 20 mg wirkungslos, 100 mg subcutan führen zu starker motorischer Unruhe, die anfallsweise auftritt, aber nicht in Krämpfe übergeht.

b) **Platosemidiamminnitrat**, mit gleicher Formel, dem vorigen stereoisomer, zeigt stärkere Lähmungssymptome, die jedoch beim Frosch in erster Linie auf zentralem Angriff beruhen. Doch erwies sich die Nervenirregbarkeit nach dem Tode als abgeschwächt. Die Herzfrequenz nimmt ab, Atropin ist ohne Einfluß auf diese Verlangsamung, während der im Krampfanfall eintretende Herzstillstand durch Atropin durchbrochen wurde. Auf Kaninchen wirkte diese Verbindung wie die erste.

c) **Tetrachlordiamminplatin**,  $[\text{Cl}_4 \cdot \text{Pt} \cdot (\text{NH}_3)_2]$ , wirkt bei Fröschen von  $2\frac{1}{2}$  mg ab ähnlich wie die genannten Substanzen. Neben pikrotoxinartigen

<sup>1)</sup> E. Funk, Biochem. Zeitschr. **128**, 108 (1922).

<sup>2)</sup> Fr. Hofmeister, Archiv f. experim. Pathol. u. Pharmakol. **16**, 393 (1883).

— Ich habe die Platinkomplexverbindungen mit ihren modernen Namen, statt der bei Hofmeister verwendeten, angeführt.

Krämpfen mit Herzverlangsamung, die durch Atropin antagonistisch beeinflußt wird, findet sich eine Verminderung der Muskeleerregbarkeit vom Nerven aus, während die Muskelkontraktion bei direktem Reiz keine höheren Reizintensitäten verlangt. Der Charakter der Muskelkontraktionskurve wird veratrinartig. Bei Kaninchen treten rudimentäre Krampferscheinungen auf.

## 2. Einlagerung eines $\text{NH}_3$ .

d) **Chlorotriaminplatochlorid**,  $[\text{Cl} \cdot \text{Pt} \cdot (\text{NH}_3)_3] \cdot \text{Cl}$ , hat stärkere Curarinwirkung. Die Vergiftungserscheinungen gleichen bei Fröschen (5—10 mg) weitgehend denen nach Pikrotoxininjektion: Aufblähen des Leibes, Reflexschrei und Krämpfe mit der für Pikrotoxin typischen Stellung der Hinterbeine. Während der Krämpfe, die, anders als Pikrotoxinkrämpfe, auch nach Abtrennung der Medulla oblongata vom Rückenmark erscheinen, steht das Herz diastolisch still, offenbar infolge zentraler Vagusreizung, da auf Atropin die Frequenz wieder fast auf die alte Höhe steigt. Auch bei Kaninchen (20—40 mg subcutan) haben die Symptome Pikrotoxincharakter. Doch sind die Krämpfe reiner epileptiform. Nach ganz kurzen Prodromalerscheinungen stürzen die Tiere plötzlich zusammen, zeigen Schreien, Opisthotonus und tonisch-klonische Extremitätenkrämpfe, die nur kurze Zeit anhalten und auf die eine krampffreie Pause von 17—19 Minuten Dauer, während der die Tiere fast normal sind, folgt. Der Blutdruck wird bei curarisierten Tieren nicht gesteigert, ohne Curarin wird er während der Anfälle gesenkt, das Herz kann dann längere Stillstände zeigen.

## 3. Einlagerung von zwei $\text{NH}_3$ .

e) **Dichlorotetramminplatinichlorid**,  $[\text{Cl}_2 \cdot \text{Pt} \cdot (\text{NH}_3)_4] \cdot \text{Cl}_2$ , hat als ammoniakreiche Verbindung starke Curarinwirkung, sie tritt bei Fröschen auf hohe Dosen (5 mg) sehr deutlich in Erscheinung, während bei kleineren Dosen die pikrotoxinartige Krampfwirkung das Vergiftungsbild beherrscht. Bei Kaninchen findet sich dieselbe Kombination einer anfangs auftretenden Krampfwirkung und einer danach erscheinenden Lähmung.

f) **Tetramminplatochlorid**,  $[\text{Pt} \cdot (\text{NH}_3)_4] \cdot \text{Cl}_2$ , wirkt atypisch, denn es fehlt die curarinartige Wirkung. In größeren Dosen bewirkt die Verbindung wieder pikrotoxinartige Krämpfe und fibrilläres Muskelzucken, das trotz Curarin auftritt. Für Kaninchen ist eine Dose von 1 g subcutan unwirksam. (Der Grund für das Fehlen einer Curarinlähmung bei dieser ammoniakreichen Verbindung ist unbekannt; vielleicht wird sie leicht verändert.)

## 4. Einlagerung von vier $\text{NH}_3$ .

g) Das Chlorid der letzten von Hofmeister untersuchten, in ihrer Zusammensetzung nicht genau bekannten Verbindung mit wahrscheinlich 6  $\text{NH}_3$  auf 1 Pt ist vermutlich

**Hexaminplatinichlorid**,  $[\text{Pt} \cdot (\text{NH}_3)_6] \cdot \text{Cl}_4$ . Die Verbindung hat fast reine Curarinwirkung. Bei Fröschen (3 mg) bestand der Unterschied nur in der schlechten Erholung auch nach kleinen Dosen und einer lähmenden Nebenwirkung auf das Herz. Bei Kaninchen (10—20 mg) fand sich neben starker curarinartiger Wirkung eine kräftige Erregung des Vaguszentrums.

## II. Kobaltammine.

Ihre pharmakologischen Eigenschaften sind nach Bock<sup>1)</sup> und Oswald<sup>2)</sup> denen der Platinammine ähnlich; neben zentraler Krampfwirkung tritt Lähmung

<sup>1)</sup> J. Bock, Archiv f. experim. Pathol. u. Pharmakol. **52**, 1 (1905), — Archiv f. experim. Pathol. u. Pharmakol. **52**, 30 (1905).

<sup>2)</sup> Ad. Oswald, Biochem. Zeitschr. **127**, 156 (1922).



des Zentralnervensystems und der motorischen Nervenenden sowie fibrilläres Zucken der Muskeln auf.

1. Die koordinativ gesättigte, nicht leitende Verbindung, **Trinitrotetramminkobaltiat**,  $[(\text{O}_2\text{N})_3 \cdot \text{Co} \cdot (\text{NH}_3)_3]$ , hat nach Oswald beim Frosch vorwiegend zentral lähmende Wirkung (0,028 g pro 100 g), die etwa ebenso stark wie bei den Tetramminverbindungen ist.

2. Einlagerung eines  $\text{NH}_3$ .

a) **Dinitrotetramminkobaltinitrat** = Flavokobaltinitrat,  $[(\text{O}_2\text{N})_2 \cdot \text{Co} \cdot (\text{NH}_3)_4] \cdot \text{NO}_3$ , hat bei Fröschen keine curarinartige Wirkung. Frösche zeigen auf 0,1 g pro 100 g Erschlaffung und eine eigentümliche, wochenlang anhaltende Stellungenanomalie der Hinterbeine. Für Ratten und Meerschweinchen sind 0,17 resp. 0,063 g pro Kilo die tödlichen Dosen. Sie sterben unter zunehmender Ermattung ohne Krämpfe. Oxyhämoglobin wird in Methämoglobin umgewandelt [Bock, Oswald].

b) **Carbonatotetramminkobaltichlorid**,  $[\text{CO}_3 \cdot \text{Co} \cdot (\text{NH}_3)_4] \cdot \text{Cl}$  und

c) **Oxalatotetramminkobaltichlorid**,  $[(\text{COO})_2 \cdot \text{Co} \cdot (\text{NH}_3)_4] \cdot \text{Cl}$ , wirken im ganzen wie a), nur sind sie für Warmblüter ungiftiger [Bock, Oswald].

3. Einlagerung von zwei  $\text{NH}_3$  bzw. von einem  $\text{NH}_3$  und  $\text{H}_2\text{O}$  oder  $\text{OH}$ .

d) **Chloropentamminkobaltinitrat** = Purpureokobaltinitrat,  $[\text{Cl} \cdot \text{Co} \cdot (\text{NH}_3)_5] \cdot (\text{NO}_3)_2$ , hat am Frosch curarinartige Wirkung. Auf 50 mg pro 100 g erfolgt fast völlige Lähmung; die Hinterbeine werden wieder auf den Rücken emporgezogen. Nach Tagen erscheinen tonisch-klonische Krämpfe. Bei Meerschweinchen werden Narkose, dagegen keine Curarinwirkung und Krämpfe beobachtet, die letale Dose liegt bei 83 mg pro Kilogramm [Bock, Oswald].

e) **Nitropentamminkobaltichlorid** = Xanthokobaltchlorid,  $[\text{O}_2\text{N} \cdot \text{Co} \cdot (\text{NH}_3)_5] \cdot \text{Cl}_2$  bewirkt in vitro infolge der im komplexen Kation enthaltenen  $\text{NO}_2$ -Gruppe Methämoglobinbildung. Die Stärke der Curarinwirkung bleibt dieselbe wie bei der letzten Substanz und die letale Dose für Frösche liegt bei 50 mg pro 100 g. Meerschweinchen zeigen wieder Narkose neben gelegentlichen Krämpfen. Letal sind für sie 50 mg pro Kilogramm [Bock].

f) **Chlorooxatotetramminkobaltichlorid**,  $\left[ \begin{smallmatrix} \text{Cl} \\ \text{H}_2\text{O} \end{smallmatrix} \cdot \text{Co} \cdot (\text{NH}_3)_4 \right] \cdot \text{Cl}_2$ , hat gar keine curarinartige Wirkung. Letal sind 0,2 g pro 100 g für Frösche, 0,3–0,4 g pro Kilogramm bei Ratten und Meerschweinchen, die ebenfalls nur zunehmende Mattigkeit zeigen [Bock].

g) **Hydroxooxatotetramminkobaltibromid**,  $\left[ \begin{smallmatrix} \text{H}_2\text{O} \\ \text{HO} \end{smallmatrix} \cdot \text{Co} \cdot (\text{NH}_3)_4 \right] \cdot \text{Br}_2$  macht bei Fröschen (75 mg pro 100 g) allgemeine Lähmung und in großen Dosen (0,15 pro 100 g) Krämpfe [Oswald].

4. Einlagerung von 3  $\text{NH}_3$ , von 2  $\text{NH}_3$  und 1  $\text{H}_2\text{O}$  oder  $\text{OH}$  sowie von 1  $\text{NH}_3$  und 2  $\text{H}_2\text{O}$ .

h) **Hexamminkobaltichlorid** = Luteokobaltichlorid,  $[\text{Co} \cdot (\text{NH}_3)_6] \cdot \text{Cl}_3$ , macht bei Fröschen in der Menge von 20 mg pro 100 g und darüber allgemeine Lähmung, bei deren Abklingen nach mehreren Tagen fibrilläre Muskelzuckungen und nach einigen weiteren Tagen reflektorische Krämpfe, die ihren Ursprung im Rückenmark haben, folgen. Die Curarinwirkung, die bei erhaltener Reflexbahn zur Unwirksamkeit der Nervenreizung führt, wurde auch bei Selachieren beobachtet, während am Sipunculusmuskel das Hexamminkobaltsalz wie Curarin unwirksam war [Bock, Oswald]. Bei Fröschen wirkt Ca antagonistisch [Wiechmann<sup>1)</sup>].

<sup>1)</sup> E. Wiechmann, Arch. f. d. ges. Physiol. 182, 74 (1920).

Das fibrilläre Muskelflimmern, das schon auf 1 mg pro 100 g erscheint, verschwindet nicht auf Ischiadicusdurchtrennung, während sowohl Curarin wie besonders auch erneut injizierte kleine Dosen des (wie gesagt curarinartig lähmenden) Hexamins die Zuckungen sofort unterdrücken. Mithin ist der Angriff der Muskelzuckungen in den Nervenstamm zu verlegen, zumal da die Durchtrennung eines Ischiadicus, der ein vor der Vergiftung bis auf den Nerven abgebundenes Bein versorgt, die Zuckungen sofort unterbricht [Bock]. Am quergestreiften und glatten Frochmuskel wurde von Wiechmann eine lähmende, Mg-artige Wirkung, die durch Ca antagonistisch beeinflusst wird, nachgewiesen.

Warmblüter (Mäuse, Ratten, Meerschweinchen, Kaninchen) zeigen bei subcutaner Injektion spät auftretendes Muskelzittern und Krämpfe, die curarinartige Wirkung wird nur bei rascher Vergiftung durch intraperitoneale oder intravenöse Injektion erzielt. Die letalen Dosen liegen für Ratten und Meerschweinchen bei 10 mg pro Kilogramm und für Kaninchen bei 35 mg pro Kilogramm subcutan [Bock, Oswald].

i) **Aquopentamminkobaltisulfat**,  $[\text{H}_2\text{O} \cdot \text{Co} \cdot (\text{NH}_3)_5] \cdot \text{H}_2\text{SO}_4$   $1\frac{1}{2}$ , ist für Frösche viel ungiftiger als die Hexaminverbindung. Erst bei 75 mg pro 100 g tritt sichere Curarinwirkung auf, nach deren Abklingen wochenlang die Reflexe abnorm lebhaft sind und Muskelflimmern besteht. Bei Ratten und Meerschweinchen ist der Charakter der Wirkung wie bei der Hexaminbase, doch ist die Intensität wieder stark abgeschwächt [Bock, Oswald].

k) **Hydroxopentamminkobaltchlorid**,  $[\text{HO} \cdot \text{Co} \cdot (\text{NH}_3)_5] \cdot \text{Cl}_3$ , hat beim Frosch (0,125 g pro 100 g) zentrale Lähmung und reflektorisch auslösbare Zuckungen zur Folge. Der Ischiadicusreiz bleibt wirksam [Oswald].

l) **Diaquotetramminkobaltisulfat**,  $[(\text{H}_2\text{O})_2 \cdot \text{Co} \cdot (\text{NH}_3)_4] \cdot \text{H}_2\text{SO}_4$   $1\frac{1}{2}$ , macht bei Fröschen selbst in der Menge von 75 mg keine Symptome, Meerschweinchen überleben 1 g pro Kilogramm, während etwas höhere Dosen unter Lähmung und Zittern töten. Gegenüber dem um 2  $\text{NH}_3$  reicheren Hexamminkobaltisalz ist die Giftigkeit für Ratten auf etwa  $\frac{1}{100}$  herabgesetzt [Bock, siehe auch Oswald].

5. **Oktamindioldikobaltchlorid**,  $[\text{CO}_2 \cdot (\text{NH}_3)_6 \cdot (\text{OH})_2] \cdot \text{Cl}_4$ , hat als  $\text{NH}_4$ -reiche Verbindung besonders starke curarinartige Wirkung [Oswald].

III. **Rhodiumamine**. Sie verhalten sich analog wie die Kobaltverbindungen: das **Hexaminrhodiumnitrat** hat curarinartige Lähmung zur Folge, nach deren Abklingen faszikuläre Muskelzuckungen gleichen Ursprungs, wie er für die Kobaltverbindung angegeben wurde, auftreten. Meerschweinchen zeigen Krämpfe und haben eine letale Dose von 0,8 mg pro 100 g. **Nitropentaminrhodiumnitrat**  $[\text{NO}_2 \cdot \text{Rh} \cdot (\text{NH}_3)_5] \cdot (\text{NO}_3)_2$  und **Aquopentaminrhodiumnitrat** haben wie die Kobaltpentaminverbindungen schwächere Curarinwirkung; für Meerschweinchen fanden sich bei der Nitroverbindung die gleichen Symptome wie bei der entsprechenden Kobaltverbindung, während die Aquoverbindung keine Krämpfe bewirkt. Letal sind 56 resp. 71 mg pro Kilogramm [Bock].

IV. **Chromamine**. **Hexaminchromnitrat**,  $[\text{Cr} \cdot (\text{NH}_3)_6] \cdot (\text{NO}_3)_3$ , wirkt genau wie die entsprechende Kobalt- und Rhodiumverbindung; am Frosch werden Curarinwirkung und Muskelzucken, das seinen Angriff am Nervenstamm hat, und am Meerschweinchen tetanische Krämpfe beobachtet. Die molekulare Giftigkeit ist nahezu dieselbe wie bei jenen Körpern [Bock].

**Hexahydrodekamminchromchlorid**,  $[\text{Cr} \cdot ((\text{OH})_2 \cdot \text{Cr}(\text{NH}_3)_4)_2] \cdot \text{Cl}_6$ , wirkt als besonders ammoniakreiche Verbindung stärker als die Hexaminverbindung; qualitative Wirkungsunterschiede bestehen nicht [Oswald].

# Einfluß von Aufbau und Wertigkeit der komplexen Ionen auf ihre Giftigkeit (nach Angaben von Bohr).

Im komplexen Kation sind enthalten:

	NH <sub>3</sub> -	H <sub>2</sub> O-	Säure-	als Zentralatom			
	Gruppen			Co	Rh	Cr	
einwertig . . . . .	4	0	2	0,67			} Dos. min. letalis pro Kilogramm Meerschwein- chen
zweiwertig . . . . .	5	0	1	0,083	0,056		
zweiwertig . . . . .	5	0	1	0,050			
dreiwertig . . . . .	6	0	0	0,01	0,008	0,01	
dreiwertig . . . . .	5	1	0	0,083	0,071		
dreiwertig . . . . .	4	2	0	1,25			

**V. Nickelammine.** Nur das **Hexamminnickelbromid**,  $[\text{Ni} \cdot (\text{NH}_3)_6] \cdot \text{Br}_3$  wurde untersucht. Es wirkt auf den Frosch wie die entsprechende Kobaltverbindung [Oswald].

**VI. Komplexe Metallverbindungen mit eingelagerten aliphatischen Aminen.** Einige **Chromdiäthylendiaminverbindungen** vom Typus  $[\text{Cr} \cdot (\text{C}_2\text{H}_4 \cdot (\text{NH}_2)_3)] \cdot \text{J}_3$  und die entsprechende Kobaltverbindung wirkt nach Oswald auf Frösche wie die Ammoniak.

**VII. Komplexe Metallverbindungen mit eingelagerten zyklischen Basen.** Sowohl **Tridipyridylferrobromid**  $[\text{Fe} \cdot (\text{C}_{10}\text{H}_8\text{N}_2)_3] \cdot \text{Br}_2$  wie **Triphenathrolinferrobromid**,  $[\text{Fe} \cdot (\text{C}_{12}\text{H}_8\text{N}_2)_3] \cdot \text{Br}_2$  haben die typische Wirkung der Ammine. Bei Fröschen werden die motorischen Nervenenden gelähmt, und bei Warmblütern erscheinen klonische Krämpfe [Oswald].

## 9. Phosphonium-, Arsonium-, Stibonium-, Jodonium- und Sulfoniumverbindungen.

Den quartären Ammoniumkörpern analoge Verbindungen bilden eine Reihe von Metalloiden bei der völligen Alkylierung. Wie jene stellen die sich bildenden Verbindungen komplexe einwertige Kationen dar, die sehr starke Basen bilden<sup>1)</sup>. Die in ihnen enthaltenen Zentralatome (P, As, Sb, J, S) haben nicht mehr die pharmakologische Wirkung, die diesen Atomen in Form einfacher Verbindungen zukommt. Alle diese völlig alkylierten Metalloide zeigen curärartige Wirkung.

### I. Phosphoniumbasen.

**Tetraäthylphosphoniumjodid**,  $[\text{P} \cdot (\text{C}_2\text{H}_5)_4] \cdot \text{J}$ , ist in Wasser bis zu 5% löslich und bewirkt bei Kalt- und Warmblütern als auffallendstes Symptom fortschreitende Lähmung.

Frösche zeigen auf 5 mg nach etwa  $\frac{1}{4}$  Stunde tiefe Lähmung, die nach 1 Stunde in völligen Verlust der Reflextätigkeit übergeht. Die Lähmung ergreift die expiratorische Lungenbewegung früher als die inspiratorische, so daß es zur Lungenblähung kommt. Der Angriff dieser Lähmung liegt zum wesentlichsten Teil in den motorischen Nervenendigungen [Vulpian<sup>2)</sup>, Linde-

<sup>1)</sup> Über die Theorie dieser Verbindungen vgl. R. Weinland, Einführung in die Chemie der Komplexverbindungen. Stuttgart 1919.

<sup>2)</sup> A. Vulpian, Arch. de Physiol. normale et pathologique **1**, 474 (1868).



mann<sup>1)</sup>], doch kann nach Unterbindung der Aorta diese Phosphoniumbase daneben eine durch zentralen Angriff verursachte Lähmung der Reflexfähigkeit der Hinterbeine bewirken [Lindemann]. Als Nebensymptome werden Muskelzittern und Pulsverlangsamung angegeben [Vulpian].

Bei Hunden und Kaninchen führen große Dosen des Jodids (0,1—0,2 g für das Kaninchen) zu einer primären Atembeschleunigung, die dann neben Muskelzittern und motorischer Schwäche in eine Dyspnöe oder bei letalen Dosen in völligen Atemstillstand übergeht [Vulpian, Lindemann]. Die Lähmung der Säugetiere ist aber zentraler Natur, da die Muskelreizbarkeit vom Nerven aus nach dem Tode nicht beeinträchtigt ist [Lindemann].

Die Wirkung auf das Herz, die sich beim Frosch nach lokaler Applikation einer 1—5proz. Lösung in geringer Verlangsamung und starker Abschwächung der systolischen Kraft und endlichem diastolischen Stillstand äußert und die beim Kaninchen nach intravenöser Injektion von 0,2 g zu stärkster Blutdrucksenkung führt, ist nicht muscarinartiger Natur und sie wird nicht durch Atropin antagonistisch beeinflusst.

Die für Phosphorvergiftung typischen Stoffwechselstörungen fehlen der Phosphoniumbase, die lokal stark reizend wirkt und zu Albuminurie oder Hämaturie führen kann. Die Ausscheidung beginnt schon einige Stunden nach der Injektion, die Substanz erscheint unverändert im Harne.

Die lähmende Dose liegt für den Frosch bei 1 mg, tödlich sind 5 mg. Kaninchen werden durch 0,2 g subcutan in 20 Minuten getötet, während 0,1 g überstanden wird, [Lindemann]. Hunde vertragen 1 g per os [Vulpian] oder subcutan [Lindemann].

**II. Arsoniumbasen** entstehen analog den Phosphoniumbasen. **Tetramethylarsoniumjodid**,  $[\text{As} \cdot (\text{CH}_3)_4] \cdot \text{J}$ , ist nach den Versuchen von Bürgi<sup>2)</sup> von sehr geringer Giftigkeit. Denn Frösche zeigen auf 10 mg nur Erregungssymptome, erst 20 mg bewirken eine tiefe Lähmung, die zuerst — schon nach wenigen Minuten — die Atmung ergreift und nach 1½ Stunden zu vollkommener Bewegungslosigkeit führt, während das Herz in normaler Weise weiterschlägt.

Die Lähmung ist nur zum Teil in die motorischen Nervenendigungen zu verlegen. Zwar ist die elektrische Reizung des Nerven im Stadium völliger Lähmung ohne Effekt, aber bei Untersuchungen am Reflexfrosch, dessen Aorta unterbunden worden war, ergab sich, daß die auf Reizung mit Säure eintretende Abwehrbewegung nach Injektion des Tetramethylarsoniumjodids eine immer längere Latenzzeit aufwies und schließlich ganz sistierte.

Bei Warmblütern äußert die Substanz geringe Lokalwirkungen; sie wird zum größten Teil unverändert durch die Nieren ausgeschieden und ein kleiner Teil wird zerlegt. Jedoch wurde nie eine Arsenvergiftung beobachtet.

Kaninchen zeigen hauptsächlich eine schwere Dyspnöe und schließlich Atemlähmung, während die Extremitäten nur leichtere Lähmungssymptome erkennen lassen. Auch bei künstlicher Respiration und Injektion hoher Dosen läßt sich keine Unerregbarkeit der Ischiadici erkennen. Der Blutdruck wird unter Auftreten von Vaguspulsen etwas gesteigert.

Die letale Dose liegt für den Frosch viel höher als bei den Phosphoniumbasen, 30 mg wurden überstanden. Für das Kaninchen sind etwa 0,5 g subcutan injiziert letal. Eine Angewöhnung konnte nicht nachgewiesen werden;

<sup>1)</sup> W. Lindemann, Archiv f. experim. Pathol. u. Pharmakol. **41**, 191 (1898)

<sup>2)</sup> E. Bürgi, Archiv f. experim. Pathol. u. Pharmakol. **56**, 101 (1907).

bei mehrmaliger täglicher Injektion von 0,2 g fand sich eine Verringerung der Resistenz.

**Tetraäthylarsoniumjodid** hat 3—4 mal höhere Wirksamkeit. Der Frosch zeigt auf 2—5 mg analoge Lähmungssymptome, die nach Rabuteau<sup>1)</sup> bei großen Dosen sicher curarinartiger Natur sind, während Gornaja<sup>2)</sup> den Angriff an den motorischen Nervenendigungen für ungewiß hält und ihn auf Grund von Versuchen am Reflexfrosch zum wesentlichen Teil in das Zentralnervensystem legt. Die Tätigkeit des Herzens wird kaum beeinflusst.

Von Kaninchen wird die lokal nur wenig reizende Substanz anscheinend unverändert ausgeschieden; freies Arsen findet sich nicht im Harn. Die Symptome nach 0,15—0,2 g pro Kilogramm bestehen in Seitenlage und zunehmender Atemlähmung, der das Tier bei den genannten Dosen erliegt. Curarinwirkung wurde vermißt. Der Blutdruck wird stärker als durch die Tetramethylverbindung beeinflusst, es erfolgt Senkung desselben und Pulsverlangsamung.

Die letale Dose ist für Kaninchen zwischen 0,1 und 0,15 g pro Kilogramm [Gornaja] und für Meerschweinchen zwischen 0,18 und 0,3 g pro Kilogramm [Rabuteau] gelegen.

Die Doppelsalze des Tetraäthylarsoniumjodids mit Zink und Cadmium [Rabuteau<sup>3)</sup>] führen am Frosch nach 10 mg zur Lähmung, die im wesentlichen Metallgiftwirkung auf die Muskelsubstanz ist. Da aber neben der stark verminderten Erregbarkeit derselben bei der Reizung des Ischiadicus gar kein Effekt erzielt wird, ist vermutlich die curarisierende Arsoniumwirkung diesen Verbindungen zum Teil erhalten.

**Stiboniumbasen.** Nachdem Landolt<sup>4)</sup> auf den von der Antimonwirkung verschiedenen Wirkungscharakter der von ihm dargestellten Trimethylstiboniumbase hingewiesen hatte, zeigte Rabuteau<sup>5)</sup>, daß Frösche durch 10 mg **Trimethyläthylstiboniumjodid**  $[(C_2H_5)_3 \cdot Sb \cdot (CH_3)_3] \cdot J$  nach wenigen Minuten völlig gelähmt werden und daß die Lähmung in den motorischen Nervenendigungen angreift: bei erhaltener, wenn auch etwas herabgesetzter Muskeleerregbarkeit ist die Reizung vom Nerven aus unwirksam.

Warmblüter (Meerschweinchen, Kaninchen, Hunde) fallen einige Minuten nach der Injektion in Seitenlage, die Atmung wird dyspnoisch und schließlich völlig gelähmt. Die Substanz wird sehr rasch wieder im Harn und auch im Speichel ausgeschieden. Hunde zeigen anfänglich Temperaturerhöhung, später -Senkung.

Die letalen Dosen sind: für Meerschweinchen und Kaninchen bei 30 mg pro Kilogramm, für Hunde bei 50 mg pro Kilogramm und für Frösche bei 10 mg [Rabuteau].

**Jodoniumbasen.** **Diphenyljodoniumchlorid**  $[J \cdot (C_6H_5)_2] \cdot Cl$  hat nach Gottlieb<sup>6)</sup> bei Fröschen und Kaninchen Lähmung zur Folge; diese ist bei Fröschen (20—30 mg) nicht streng in den motorischen Nervenenden lokalisiert, sondern neben einer curarinartigen Wirkung wird auch die Muskelsubstanz der Extremitäten (wie auch des Herzens) selbst geschädigt. Kaninchen, für die die letale Dose bei 80 mg pro Kilogramm liegt, sterben an Respirationsstillstand; auch bei ihnen ist der Angriff der Lähmung nur zum Teil peripher, zum Teil

<sup>1)</sup> M. Rabuteau, Compt. rend. de la Soc. de Biol. **34**, 195 (1882).

<sup>2)</sup> S. Gornaja, Archiv f. experim. Pathol. u. Pharmakol. **61**, 76 (1909).

<sup>3)</sup> M. Rabuteau, Compt. rend. de la Soc. de Biol. **34**, 409, 443 (1882).

<sup>4)</sup> H. Landolt, Annalen d. Chemie u. Pharmazie **84**, 44 (1852).

<sup>5)</sup> M. Rabuteau, Compt. rend. de la Soc. de Biol. **34**, 127 (1882).

<sup>6)</sup> Gottlieb, publiziert bei Ch. Hartmann u. V. Meyer, Berichte d. Deutsch. chem. Gesellschaft **27**, II, 1592 (1894).

ist er dagegen in das Rückenmark und die Medulla oblongata zu lokalisieren.

**Sulfoniumbasen.** Eine Sulfoniumbase (Diäthylmethylsulfoniumhydroxyd) tritt nach der Injektion oder Verfütterung von Äthylsulfid im Harn auf [Neuberg und Grosser<sup>1)</sup>]. Trimethylsulfoniumhydroxyd und -jodid hat nach der kurzen Feststellung von Kunkel<sup>2)</sup> curarinartige Wirkung. Die die motorischen Nervenendigungen eben noch völlig lähmende Konzentration liegt für Trimethylsulfoniumjodid zwischen 0,005 und 0,01%; für Esculenten beträgt die völlig lähmende Dose 15—10 mg pro 100 g [Trendelenburg und Kuroda<sup>3)</sup>]. Nach Höber und Waldenberg<sup>4)</sup> hebt Trimethylsulfoniumjodid auch die direkte Muskeleregbarkeit auf, und zwar rascher als Neurin oder Valearin. Diese Lähmung ist irreversibel. Sofort nach dem Eintauchen der Muskeln in die Lösung ist ein kräftiger Ruhestrom zu beobachten und die Muskeln führen starke Zuckungen aus.

Auf das ausgeschnittene Esculentenherz äußern starke Lösungen des Jodids ( $\frac{1}{2}$ —1%) eine lähmende Wirkung, die durch Atropin nicht beeinflusst wird, also nicht muscarinartiger Natur ist. 1 mg pro Kilo Kaninchen bewirkt schwache Blutdrucksenkung mit folgender starker Steigerung und Pulsverlangsamung. Auch hier wirkt Atropin nicht antagonistisch [Trendelenburg und Kuroda].

<sup>1)</sup> Neuberg u. Grosser, Zentralbl. f. Physiol. **19**, 316 (1906).

<sup>2)</sup> A. J. Kunkel, Handbuch der Toxikologie. S. 601. Jena (1901).

<sup>3)</sup> Trendelenburg u. Kuroda, Nicht veröffentlichte Versuche.

<sup>4)</sup> R. Höber u. W. Waldenberg, Archiv f. d. ges. Physiol. **126**, 331 (1909).



# Die Muscaringruppe.

Von

H. Fühner-Leipzig.

Mit 12 Textabbildungen.

## Muscarin.

**Chemie.** 1. Das Muscarin („Pilzmuscarin“, „natürliches M.“) wurde im Jahre 1868 von O. Schmiedeberg<sup>1)</sup> als giftiger Bestandteil des Fliegenpilzes, *Amanita muscaria* L., isoliert, in welchem es neben Cholin in sehr wechselnden Mengen vorkommt. Doch findet es sich auch in andern Pilzarten und wurde von Boehm<sup>2)</sup> und von Inoko<sup>3)</sup> in *Amanita pantherina* D. C., von Boehm<sup>2)</sup> in *Boletus luridus* Schaeff. und neuerdings von Fahrig<sup>4)</sup> in *Inocybe lateraria* Ricken nachgewiesen. In seiner Zusammensetzung  $C_5H_{15}O_3N$  unterscheidet es sich von seiner Begleitsubstanz, dem Cholin  $C_5H_{15}O_2N$ , nur durch das Plus eines Sauerstoffatoms im Molekül. Wie das Cholin liefert es beim Erhitzen Trimethylamin, reagiert in freiem Zustande stark alkalisch und bildet basisch reagierende Carbonate, ist also sicherlich eine quartäre Ammoniumbase. Freie Base, Chlorid und Sulfat sind krystallinisch, an der Luft zerfließlich, leicht löslich in Wasser und Alkohol, unlöslich in Äther, kaum in Chloroform. Die Konstitution dieses „natürlichen“ Muscarins ist noch nicht aufgeklärt.

Die Darstellung des Pilzmuscarins nach Schmiedeberg ist sehr umständlich und nach Harmsen<sup>5)</sup> mit großen Verlusten verknüpft. Handelt es sich nicht um die Gewinnung ganz reinen Produktes, so kann man bequemer nach letzterem Autor verfahren. Doch ist zu berücksichtigen, daß das „rohe“ Muscarin mit Kalisalzen, weiterhin mit Cholin verunreinigt ist und sich überdies nach Schmiedeberg<sup>6)</sup> eine atropinartig wirkende Base, das Muscaridin („Pilzatropin“ Kobert) darin finden kann. Vom Cholin kann das Muscarin nach Harnack<sup>7)</sup> durch Herstellung der Goldsalze getrennt, vom Muscaridin nach Schmiedeberg durch Ausschütteln aus alkalischer Lösung mit Äther befreit werden. Nur die atropinartig wirkende Base geht dabei in den Äther über.

---

<sup>1)</sup> O. Schmiedeberg u. R. Koppe, Das Muscarin, das giftige Alkaloid des Fliegenpilzes (*Agaricus muscarius* L.). Leipzig 1869.

<sup>2)</sup> R. Boehm, Archiv f. experim. Pathol. u. Pharmakol. **19**, 60 (1885).

<sup>3)</sup> Y. Inoko, Archiv f. experim. Pathol. u. Pharmakol. **27**, 297 (1890).

<sup>4)</sup> C. Fahrig, Arch. f. experim. Pathol. u. Pharmakol. **88**, 227 (1920).

<sup>5)</sup> E. Harmsen, Archiv f. experim. Pathol. u. Pharmakol. **50**, 399 (1903).

<sup>6)</sup> O. Schmiedeberg, Archiv f. experim. Pathol. u. Pharmakol. **14**, 376 (1881).

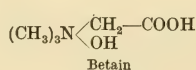
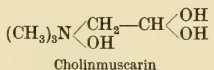
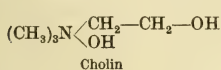
<sup>7)</sup> E. Harnack, Archiv f. experim. Pathol. u. Pharmakol. **4**, 170 (1875).

Charakteristische chemische Identitätsreaktionen besitzt weder das natürliche Produkt, noch die andern bekannten Muscarine. Der toxikologische Nachweis muß darum auf Grund von Tierversuchen<sup>1)</sup> geführt werden.

Die nachstehend aufgeführten „Muscarine“ haben das Gemeinsame, daß sie chemisch alle Trimethylammoniumbasen sind und dabei die charakteristische Herzwirkung des Fliegenpilzproduktes besitzen.

2. Cholinmuscarin („Künstliches M.“, „synthetisches M.“, Pseudomuscarin H. Meyer). Diese Substanz wird durch Einwirkung conc. Salpetersäure auf Cholin nach Schmiedeberg und Harnack<sup>2)</sup> gewonnen und zwar am besten unter Verwendung des Cholinplatinchlorids. Das Cholinmuscarin steht hinsichtlich seiner physikalisch-chemischen, chemischen und pharmakologischen Eigenschaften dem natürlichen Produkt so nahe, daß es von seinen Entdeckern für identisch mit diesem gehalten wurde. Erst bei genauerer Vergleichung beider Produkte im Tierversuch ergaben sich Unterschiede, auf die später zurückzukommen ist.

Das Cholinmuscarin sollte nach Schmiedeberg und Harnack ein Betainaldehydhydrat sein, dessen Beziehungen zum Cholin und Betain aus folgenden Formeln hervorgehen:



Doch wurde von Dale und Ewins<sup>3)</sup> gezeigt, daß die Salpetersäure auf das Cholin nicht oxydierend, sondern substituierend einwirkt. Das Cholinmuscarin ist kein Betainaldehyd, sondern der Salpetrigsäureester des Cholins, das Nitrosocholin der Formel:  $(\text{CH}_3)_3\text{N} \begin{array}{l} \diagup \text{CH}_2 - \text{CH}_2 - \text{O} \cdot \text{NO} \\ \diagdown \text{OH} \end{array}$ .

Trotzdem hiermit die Konstitution des „Cholinmuscarins“ endgültig aufgeklärt ist und andere Cholinester mit Muscarinwirkung zahlreich hergestellt sind (Hunt und Taveau<sup>4)</sup>, Dale und Ewins), so empfiehlt es sich doch aus historischen Gründen, für das Nitrosocholin die Bezeichnung „Cholinmuscarin“ festzulegen und beizubehalten, da unter der Handelsbezeichnung „Muscarin“ seit langem dieses Produkt verkauft und experimentell gebraucht wird. In manchen Arbeiten ist nicht einmal erwähnt, ob Pilz- oder Cholinmuscarin zu den Versuchen diene. Jedenfalls handelt es sich in allen Publikationen, soweit nichts anderes angegeben wurde, nur um eines dieser beiden Muscarine. Das in früheren Jahren im Handel befindliche Muscarin „Gehe“ war Pilzmuscarin; desgleichen das Muscarin sulfur „Merck“. Von etwa 1896 ab lieferte letztere Firma salzsaures Cholinmuscarin. Muscarin „Grübler“, Muscarin aus Eigelb, Lecithin oder Baumwollsaamen, ist immer Cholinmuscarin. Pilzmuscarin und Cholinmuscarin sind in ihren Wirkungen gemeinsam besprochen.

Zu bemerken ist hier noch, daß das salzsaure Cholinmuscarin auf Grund seiner gewöhnlichen Darstellung (Umsetzung von Muscarinplatinchlorid mit Kaliumchlorid) immer mehr oder weniger mit Kaliumchlorid verunreinigt ist,

<sup>1)</sup> Vgl. H. Fühner, Nachweis und Bestimmung von Giften auf biologischem Wege. Berlin 1911, S. 103 u. 134.

<sup>2)</sup> O. Schmiedeberg u. E. Harnack, Arch. f. experim. Pathol. u. Pharmacol. **6**, 101 (1877).

<sup>3)</sup> H. H. Dale und A. J. Ewins, vergl. H. H. Dale, Journ. of Pharmacol. and exp. Therap. **6**, 147 (1914/15).

<sup>4)</sup> R. Hunt und R. de M. Taveau, Journ. of Pharmacol. und exp. Therap. **1**, 303 (1909/10).

was beim pharmakologischen Arbeiten, namentlich mit stärkeren Lösungen des Produktes, berücksichtigt werden muß.

Von den Cholinestern ist namentlich das Acetylcholin, das natürlich im Mutterkorn vorkommt, von verschiedener Seite eingehend geprüft worden. Von Dale wurden Nitrocholin und der Cholinäthyläther in ihrer Wirkung mit Cholinmuscarin verglichen.

3. Anhydromuscarin („Synthetisches“ M., Pseudomuscarin E. Schmidt, Betainaldehyd). Ein Produkt der Formel  $C_5H_{12}ONCl$ , dessen Konstitution sicherlich diejenige eines Betainaldehydes  $(CH_3)_3N \begin{smallmatrix} \diagup CH_2-CHO \\ \diagdown Cl \end{smallmatrix}$  ist, wurde synthetisch von Fischer<sup>1)</sup> und früher schon auf anderem Wege von Berlinerblau<sup>2)</sup> gewonnen. Die Substanz kann durch Silberoxyd zum Betain oxydiert werden. Reduktion zu Cholin ist nicht bekannt.

4. Isomuscarin (Oxycholin). Diese Base der Formel  $C_5H_{15}O_3N$  wurde unter Schmidt von Bode<sup>3)</sup> aus Neurin dargestellt und hat folgende Konstitution:  $(CH_3)_3N \begin{smallmatrix} \diagup CH(OH)-CH_2(OH) \\ \diagdown OH \end{smallmatrix}$ .

5. Ptomatomuscarin (Leichenmuscarin). Ein Produkt der Bruttoformel des Muscarins  $C_5H_{15}O_3N$  wurde 1885 von Brieger<sup>4)</sup> aus faulendem Dorschfleisch gewonnen. Fleischvergiftungen dürften zum Teil auf dieses und ähnliche Produkte, wahrscheinlich Cholinester, zurückzuführen sein. Von Harmsen<sup>5)</sup> konnte am Extrakte des Katzenharns, von Fühner<sup>6)</sup> an solchem aus dem Harn von Kaninchen, Muscarinwirkung konstatiert werden. Vielleicht handelt es sich hier um ein mit dem Ptomatomuscarin identisches „Uromuscarin“.

6. Carnomuscarin. Mit diesem Namen belegte Kutscher<sup>7)</sup> eine Base, welche er aus Liebigs Fleischextrakt erhalten hat. Die Platinverbindung hat die Zusammensetzung des Muscarinplatinats, aber ohne dessen Krystallwasser.

**Allgemeines Wirkungsbild. A. Wirkung auf Pflanzen und niedere Tiere.** Cholinmuscarin (salzsaures Muscarin Grubler) in Lösung von 0,02% läßt nach Bokorny<sup>8)</sup> die Algen Cladophora und Conferva, ebenso Paramäcien und andere Infusorien, ferner Würmer und Wasserinsekten bei 24stündiger Einwirkung vollkommen intakt. Nach Versuchen von Fühner<sup>9)</sup> bewirken an der glatten Muskulatur des Blutegels Lösungen des Cholinmuscarins nicotinähnlich tonische Kontraktion, die durch Curarin oder Strychnin in gleicher Weise antagonistisch beeinflußt wird, wie die tonische Kontraktion des Froschmuskels (s. d.). Auch Guanidin hemmt in geringem Maße die Muscarinkontraktion des Blutegelpräparates, während Physostigmin mäßig verstärkend wirkt (Fühner<sup>10)</sup>). An dem marinen Wurm Sipunculus nudus, zeigt Cholinmuscarin, wie Magnus<sup>11)</sup> feststellte, stark kontrahierende Wirkung. Die Kontraktion kommt dabei zustande weder durch Erregung des Bauch-

<sup>1)</sup> E. Fischer, Berichte d. Deutsch. chem. Gesellschaft **27**, 165 (1894).

<sup>2)</sup> J. Berlinerblau, Berichte d. Deutsch. chem. Gesellschaft **17**, 1139 (1884).

<sup>3)</sup> J. Bode, Annalen d. Chemie **267**, 291 (1892). — Diss. Marburg 1889.

<sup>4)</sup> L. Brieger, Über Ptomaine. I. Berlin 1885, S. 48.

<sup>5)</sup> E. Harmsen, Archiv f. experim. Pathol. u. Pharmacol. **50**, 449 (1903).

<sup>6)</sup> H. Fühner, Archiv f. experim. Pathol. u. Pharmacol. **61**, 285 (1909).

<sup>7)</sup> F. Kutscher, Centralbl. f. Physiol. **19**, 504 (1905). — Zeitschr. f. Unters. d. Nahrungsmittel. 1905, 528.

<sup>8)</sup> Bokorny, Archiv f. d. ges. Physiol. **64**, 300 (1896).

<sup>9)</sup> H. Fühner, Nachweis und Bestimmung von Giften. Berlin 1911, S. 49.

<sup>10)</sup> H. Fühner, Arch. f. exp. Pathol. und Pharmacol. **82**, 62 (1917).

<sup>11)</sup> R. Magnus, Archiv f. experim. Pathol. u. Pharmacol. **50**, 107 (1903).



stranges noch der motorischen Nerven in ihrem Verlaufe, sondern allein durch Erregung der glatten Muskulatur. Ob in dieser die Muskelzelle oder das motorische Nervenende in erster Linie getroffen werden, ließ sich nicht entscheiden. Fliegen werden nach Harnack<sup>1)</sup> durch Muscarin nicht getötet.

Die zahlreichen Versuche über die Herzwirkung des Muscarins an wirbellosen Tieren sind beim Herzen erwähnt.

**B. Wirkung auf höhere Tiere.** Frosch. Injiziert man Fröschen tödliche Mengen des Pilzmuscarins in die Lymphsäcke, so zeigen sich nach Schmiedeberg<sup>2)</sup> keine anderen Symptome als solche, die durch den bald eintretenden Stillstand des Herzens bedingt sind: Anfängliche motorische Unruhe, Seltenerwerden und Aufhören der Atembewegungen, Aufsperrn des Maules, Verschwinden der willkürlichen und Reflexbewegungen. Beim Öffnen des Thorax sieht man das Herz diastolisch stillstehen. An dem scheinbar toten Tiere ist die Reizbarkeit der Muskeln und Nerven vollkommen erhalten. Die Vergiftungserscheinungen nach Injektion des Cholinmuscarins sind dieselben. Größere Dosen des Giftes bewirken aber nach Boehms<sup>3)</sup> Beobachtungen neben der durch die Erstickung zustandekommenden Lähmung des Zentralnervensystems zugleich curarinartige periphere Lähmung.

Kröte. Kröten überstehen nach Fühner<sup>4)</sup> die Vergiftung mit sehr hohen Dosen Cholinmuscarin (20 mg und darüber). Das Vergiftungsbild gestaltet sich anders als bei Fröschen. Nach Injektion einer Muscarinlösung in den Brustlymphsack entwickelt sich nach einigen Minuten ein eigentümlicher Zustand der Muskelsteifigkeit (vgl. unter Muskelwirkung), welcher demjenigen nach Nicotinvergiftung ähnlich ist. Die Tiere lassen sich in diesem Stadium der Vergiftung in allen möglichen Körperstellungen fixieren. Dieser Zustand einer Tonusvermehrung der Muskulatur geht allmählich in den einer schlaffen peripheren Lähmung über. Je nach der Dose dauert letztere ein oder mehrere Tage, worauf die Tiere sich wieder vollständig erholen. Die Kröten erwiesen sich in diesen Versuchen gegenüber der Herzwirkung des Muscarins bei subcutaner Applikation als sehr unempfindlich, während das isolierte Herz der Tiere gut auf das Gift reagierte. Ähnliche Verhältnisse beobachtete Fühner<sup>5)</sup> an Kröten auch gegenüber ihrem eigenen Gifte.

Kaninchen. Nach der Injektion von Pilzmuscarin an Kaninchen zeigen sich sehr rasch schon Leckbewegungen der Tiere, vermehrte Darmbewegung und bald darauf starker Speichelfluß. Dieser gehört nach Schmiedeberg<sup>6)</sup> zu den regelmäßigen und sehr charakteristischen Erscheinungen der Muscarinvergiftung an Kaninchen, Katzen und Hunden. Dann bemerkt man an Kaninchen weiterhin starke Füllung der Ohrgefäße, Harnentleerung und Defäkation. Die Atmung wird frequenter und dyspnoisch, während die Pulsfrequenz abnimmt. Das Tier legt sich auf die Seite und schließlich tritt der Tod durch Stillstand der Respiration ein, während das Herz noch eine Zeitlang weiterschlägt. Bei größeren Muscarindosen kann der Tod der Tiere schon im Verlauf von 10 Minuten, manchmal unter Erstickungskrämpfen, eintreten. Das Vergiftungsbild durch Cholinmuscarin an Kaninchen ist etwa dasselbe wie mit dem Pilzmuscarin (Fühner<sup>7)</sup>).

<sup>1)</sup> E. Harnack, Archiv f. experim. Pathol. u. Pharmakol. **4**, 178 (1875).

<sup>2)</sup> Schmiedeberg u. Koppe, l. c. S. 23.

<sup>3)</sup> R. Boehm, Archiv f. experim. Pathol. u. Pharmakol. **19**, 94 (1885).

<sup>4)</sup> H. Fühner, Archiv f. experim. Pathol. u. Pharmakol. 1908, Suppl., S. 212.

<sup>5)</sup> H. Fühner, Archiv f. experim. Pathol. u. Pharmakol. **63**, 385 Anm. (1910).

<sup>6)</sup> Schmiedeberg u. Koppe, l. c. S. 21.

<sup>7)</sup> Vgl. H. Fühner, Archiv f. experim. Pathol. u. Pharmakol. **61**, 287 (1909).

**Katze.** Katzen sind der Einwirkung des Pilzmuscarins gegenüber nach Schmiedeberg ganz besonders empfindlich. Als erstes Zeichen der Vergiftung beobachtet man auch hier Kau- und Leckbewegungen, welchen bald profuser Speichelfluß folgt. Letzterer ist regelmäßig von vermehrter Tränensekretion begleitet. Fast gleichzeitig mit diesen Wirkungen tritt Kollern im Leibe und bald darauf Würgen, Erbrechen und Entleerung anfangs fester, später flüssiger Fäkalmassen ein. Trotz der oft sehr heftigen Durchfälle werden meist keine blutigen Darmentleerungen beobachtet. Eine weitere charakteristische Erscheinung der Muscarinvergiftung an Katzen, welche bei Kaninchen in der Regel fehlt, ist die Verengung der Pupille, die früh schon auftritt und während der ganzen Dauer der Vergiftung anhält: Im Moment des Todes macht sie meist einer Pupillenerweiterung Platz. Die genannten Erscheinungen können längere Zeit bestehen ohne Störung der Motilität der Tiere. Erst bei weiterem Fortschreiten der Vergiftung werden die Tiere hinfällig und legen sich auf die Seite. Die Pulsfrequenz sinkt von Beginn der Vergiftungserscheinungen an. Die Atemfrequenz nimmt erst zu, später ab. Gewöhnlich nach leichten Konvulsionen tritt der Tod unter Respirationsstillstand ein. Das Herz pulsiert in der Regel noch weiter. Bei mittleren subcutanen Gaben des Pilzmuscarins können bis zum Eintritt des Todes mehrere Stunden verfließen. Nach größeren Dosen erfolgt der Tod 10—15 Minuten nach der Injektion. Beim Cholinmuscarin ist nach Boehm<sup>1)</sup> die Pupillenwirkung geringer, daneben aber Curarinwirkung vorhanden. Dieser erliegen bei größeren Dosen auch atropinisierte Tiere. Bemerkenswert ist starkes Muskelzittern, das sich am nicht vorbehandelten und am atropinisierten Tiere zeigt (Boehm, Dale).

Hunde sind dem Gifte gegenüber etwas weniger empfindlich. Die Erscheinungen sind im übrigen ähnlich wie bei der Katze, nur wird eine Abnahme der Pulsfrequenz und der Pupillenweite beim Hunde nicht in gleichem Maße beobachtet. Ruckert<sup>2)</sup> sah an seinen Versuchstieren blutiges Erbrechen und blutigen Durchfall.

Den starken Magendarmerscheinungen entsprechend finden sich bei der Sektion der Tiere Rötung bisweilen Hämorrhagien der Schleimhaut von Magen und Darmkanal. Die Milz erscheint zusammengezogen, hart und höckerig. Ebenso ist die Harnblase krampfhaft kontrahiert. Doch kann nach Harmsen<sup>3)</sup> der Sektionsbefund auch ein vollkommen negativer sein.

Mensch. Von Schmiedeberg und Koppe<sup>4)</sup> wurden auch Selbstversuche mit Pilzmuscarin angestellt. Nach subcutaner Injektion von 1—3 mg des reinen Produktes beobachteten sie profusen Speichelfluß, Blutandrang zum Kopfe, Steigerung der Pulsfrequenz, wie sie auch beim Hunde der Pulsverlangsamung vorausgeht und wahrscheinlich eine Folge der Nausea ist, ferner Rötung des Gesichtes, Schwindel, Übelkeit, Kneifen und Kollern im Leibe, Sehstörungen, namentlich Akkommodationskrampf, starke Schweißbildung im Gesicht und in geringerem Grade auch am übrigen Körper.

**Tödliche Dosen.** Nach den Bestimmungen von Honda<sup>5)</sup> im Schmiedeberg'schen Institute führt von reinem Pilzmuscarin bei Injektion in den Brustlymphsack an Temporarien 0,0001 mg pro Gramm Frosch den Herz-

<sup>1)</sup> R. Boehm, Archiv f. experim. Pathol. u. Pharmakol. **19**, 94 (1885).

<sup>2)</sup> C. A. W. G. Ruckert, Beiträge zur Kenntnis der Wirkungen des Muscarins. Diss. Marburg 1871, S. 40.

<sup>3)</sup> Harmsen, l. c. S. 441.

<sup>4)</sup> Schmiedeberg u. Koppe, l. c. S. 101. — O. Schmiedeberg, Grundriß d. Pharmakologie. 7. Aufl. Leipzig. 1913. S. 186.

<sup>5)</sup> J. Honda, Archiv f. experim. Pathol. u. Pharmakol. **65**, 463 (1911).

stillstand herbei; an Esculenten eine etwa 4 mal größere Dose. Vom Cholinmuscarin sind für beide Froscharten entsprechend 12 mal größere Mengen erforderlich. In früheren Versuchen von Schmiedeberg<sup>1)</sup> und von Harnack<sup>2)</sup> sind höhere Dosen ( $\frac{1}{40}$ — $\frac{1}{20}$  mg pro Frosch) für das Pilzmuscarin angegeben, welche sich wohl auf weniger reines Präparat beziehen. Doch ist zu bemerken, daß die Muscarinempfindlichkeit der Frösche und zwar nicht nur des ganzen Tieres, sondern auch des isolierten Herzens, nach den übereinstimmenden Beobachtungen von Cushny<sup>3)</sup>, Harmsen<sup>4)</sup>, McLean<sup>5)</sup>, Fühner<sup>6)</sup> und Honda<sup>7)</sup> eine außerordentlich wechselnde ist. Namentlich Sommerfrösche brauchen unter Umständen 10 mal größere Dosen zur Herbeiführung des diastolischen Stillstandes als gut reagierende Winterfrösche. Weiterhin kann am ganzen Frosch die Wirkung des Muscarins nach Beobachtungen von Loewit<sup>8)</sup> und von Rhodius u. Straub<sup>9)</sup> bei fraktionierter Gabe wirksamer Dosen vermindert oder aufgehoben werden.

5—10 mg Pilzmuscarin, subcutan gegeben, erwiesen sich in den Versuchen von Schmiedeberg an Kaninchen als nicht tödlich. Auch Hunde ertragen größere Dosen. Mittelgroße Katzen starben nach subcutaner Gabe von 3—4 mg erst nach mehreren Stunden, hingegen nach 8—12 mg schon im Verlaufe von 10—15 Minuten. Intravenös töten Dosen von 2—3 mg nicht sofort, sondern erst nach einiger Zeit. Die tödliche Muscarindose für Katzen bei Eingabe per os ist nach Harmsen etwa 7 mal höher anzusetzen als bei subcutaner Applikation.

Vom Cholinmuscarin sind die tödlichen Dosen für Warmblüter auch wohl höher, als vom Pilzmuscarin. Mittelgroße Kaninchen sterben nach den Bestimmungen von Boehm und von Fühner erst nach subcutanen Gaben von etwa 50 mg. Für Katzen von 3—4 kg sind nach Boehm 10 mg tödlich. Für mittelgroße Hunde 20 mg. Per os erliegen Kaninchen und Katzen, wie Fühner feststellte, erst etwa 10 mal höheren Dosen des Giftes. An Pferden treten nach einer Angabe von Ellenberger<sup>10)</sup> nach Dosen von 40 mg Muscarin schwere Vergiftungserscheinungen auf.

**Ausscheidung.** Während bekannt ist, daß eine im Fliegenpilz vorkommende am Menschen berauschend wirkende Substanz in wirksamer Form in den Harn übergeht, existieren über das Verhalten des natürlichen Muscarins keine Angaben. Das Verhalten des Cholinmuscarins ist dagegen von Fühner<sup>11)</sup> an Kröten, Kaninchen und Katzen untersucht worden. Der normale Krötenharn zeigt keine muscarinähnliche Wirkung am isolierten Krötenherzen. Hingegen der Harn von Kröten, denen subcutan Cholinmuscarin injiziert wurde. Das Muscarin läßt sich auf Grund einer von Fühner<sup>12)</sup> ausgearbeiteten Methode

<sup>1)</sup> Schmiedeberg u. Koppe, l. c. S. 27.

<sup>2)</sup> E. Harnack, Archiv f. experim. Pathol. u. Pharmakol. **4**, 177 (1875).

<sup>3)</sup> A. R. Cushny, Archiv f. experim. Pathol. u. Pharmakol. **31**, 436 (1893).

<sup>4)</sup> E. Harmsen, Archiv f. experim. Pathol. u. Pharmakol. **50**, 381 (1903).

<sup>5)</sup> McLean, Biochemical Journ. **3**, 1 (1908).

<sup>6)</sup> H. Fühner, Archiv f. experim. Pathol. u. Pharmakol. **61**, 284 (1909).

<sup>7)</sup> J. Honda, l. c. S. 462.

<sup>8)</sup> M. Loewit, Archiv f. d. ges. Physiol. **28**, 319 (1881).

<sup>9)</sup> R. Rhodius u. W. Straub, Archiv f. d. ges. Physiol. **110**, 495 (1905).

<sup>10)</sup> Ellenberger, zit. nach E. Fröhner, Toxikologie für Tierärzte, 2. Aufl. Stuttgart 1901, 326.

<sup>11)</sup> H. Fühner, Archiv f. experim. Pathol. u. Pharmakol. Suppl. 1908, S. 207 u. **61**, 283 (1909).

<sup>12)</sup> H. Fühner, Nachweis und Bestimmung von Giften auf biologischem Wege, Berlin 1911, S. 137.



quantitativ am Kröten- oder Froschherzen bestimmen. Vermittelt dieser biologischen Methode wies der Genannte nach, daß das künstliche Muscarin quantitativ — und wohl unverändert — im Harn der Kröte ausgeschieden wird, sich demnach in seinem Verhalten im Organismus des Kaltblüters dem Curarin anschließt. Auch von Kaninchen und Katzen wird das Cholinmuscarin in wirksamer Form im Harn ausgeschieden, und zwar reichlicher nach subcutaner als nach innerlicher Darreichung.

An Kaninchen konnte Führer nach subcutaner Injektion nicht tödlicher Dosen das Gift im Blute nicht nachweisen. Hingegen konnte dasselbe im Herzblut nach tödlicher Vergiftung qualitativ und quantitativ bestimmt werden.

**Blut.** Spagnolio und Signer<sup>1)</sup> stellten in Versuchen an Hunden und Menschen fest, daß das Muscarin (Pilzmuscarin?), den Bakteriengiften ähnlich, in Milligrammdosen Hyperleukocytose hervorbringt, welche durch Atropin antagonistisch beeinflußt wird. Nach Angaben von Popielski<sup>2)</sup> bewirkt Muscarin gleichzeitig mit der Vermehrung der Speichelsekretion eine Verminderung der Gerinnbarkeit des Submaxillarisblutes.

**Zentralnervensystem; sensible Nerven.** Von ostasiatischen Völkern werden bekanntlich<sup>3)</sup> Fliegenpilze als Berausungsmittel gebraucht. In den Selbstversuchen von Schmiedeberg und Koppe<sup>4)</sup> mit Muscarin wurden als Symptome der Giftwirkung Blutandrang zum Kopfe, Steigerung der Pulsfrequenz und Schwindelgefühl neben gestörtem Sehvermögen beobachtet. Es wäre denkbar, daß höhere Muscarindosen, als die geprüften, Erscheinungen hervorrufen, die mit denen des Alkoholrausches in Parallele gesetzt werden können. Es ist aber wahrscheinlicher, daß die berauschende Wirkung des Fliegenpilzes, ebenso wie seine fliegentötende, auf andere, in demselben enthaltene Substanzen zurückzuführen sind, als auf das Muscarin, bei welchem sicherlich Gehirn- und Rückenmarkswirkung vollkommen zurücktreten, gegenüber den peripheren Wirkungen. Auf Grund seiner Tierversuche gibt Schmiedeberg<sup>5)</sup> auch selbst an, daß Erscheinungen, welche auf eine direkte Affektion des cerebro-spinalen Nervensystems bezogen werden könnten, bei den von ihm geprüften tödlichen Dosen nicht vorhanden waren. Die Hinfälligkeit der Versuchstiere im Verlauf der Vergiftung, der schwankende Gang, das schließliche Kollabieren derselben, die kurz vor dem Tode sich einstellenden Krämpfe, sind auf die durch das Gift hervorgerufenen Veränderungen von Respiration und Zirkulation zurückzuführen. Am atropinisierten Frosche scheinen nach einem orientierenden Versuche von Schmiedeberg<sup>6)</sup> große Muscarindosen (10 mg) Großhirnlähmung herbeizuführen, so daß die spontane Beweglichkeit, wie beim enthirnten Frosche, aufgehoben ist, bei vollkommen erhaltener Reflex-tätigkeit. Auch nach Klug und Högyes<sup>7)</sup> sollen große Muscarindosen am Frosche zentrale Lähmung herbeiführen. Schmiedebergs Versuch zeigt jedenfalls zugleich, daß das Pilzmuscarin am Frosche selbst in großen Dosen weder die sensiblen noch die motorischen Nervenenden lähmt.

An einer schwach atropinisierten Katze von 3 kg Gewicht (5 mg Atropinsulfat) konnte Harmsen<sup>8)</sup> durch die Menge von 16 mg Pilzmuscarin keine

<sup>1)</sup> G. Spagnolio e M. Signer, *Riforma medica* **21**, Nr. 50 (1905).

<sup>2)</sup> L. Popielski, *Archiv f. d. ges. Physiol.* **150**, 1 (1913).

<sup>3)</sup> E. Boudier u. Th. Husemann, *Die Pilze*. Berlin 1867, S. 118ff.

<sup>4)</sup> Schmiedeberg u. Koppe, l. c. S. 101.

<sup>5)</sup> Schmiedeberg u. Koppe, l. c. S. 69.

<sup>6)</sup> Schmiedeberg u. Koppe, l. c. S. 70.

<sup>7)</sup> F. Klug u. F. Högyes, *Archiv f. (Anat. u.) Physiol.* **1882**, 40.

<sup>8)</sup> Harmsen, l. c. S. 416.

Wirkung auf das Zentralnervensystem beobachten. In den Versuchen von Boehm<sup>1)</sup> mit Cholinmuscarin starben atropinisierte Katzen nach Dosen von 10—30 mg an Respirationslähmung, die wohl aber peripher bedingt war.

**Auge.** Die Wirkungen des Muscarins auf das Auge sind bereits von Schmiedeberg und Koppe<sup>2)</sup> genauer analysiert worden. Die Veränderungen der Iris und der Akkommodation kommen unter dem Einfluß des Giftes durchaus unabhängig voneinander zustande.

Bei Katzen tritt bei subcutaner Applikation genügender Dosen (2—3 mg) von Pilzmuscarin im Verlauf weniger Minuten maximale Miosis ein, so daß statt der Pupille nur noch ein vertikaler schwarzer Streif zu sehen ist. Je nach der Dose bleibt der Zustand bis zur einsetzenden Erholung des Tieres oder bis zum Tode bestehen, um in letzterem Falle rasch einer Erweiterung Platz zu machen. Die kleinsten Atropinmengen genügen, um die Pupillenverengung aufzuheben. Die Pupille des Hundes und namentlich die des Kaninchens wird viel weniger leicht bei subcutaner Muscaringabe beeinflusst. Doch zeigt sich nach großen Dosen schließlich auch an Kaninchen Pupillenverengung. Auch die menschliche Pupille wird erst durch größere, subcutan gegebene Dosen verengt.

Bei direkter Applikation in den Conjunctivalsack ist das Muscarin wenig wirksam. Bei Katzen kann zwar durch Pilzmuscarin vollständige Verengung der Pupille herbeigeführt werden, doch hält der Zustand nur kurze Zeit an und die Wirkung erfordert verhältnismäßig große Muscarinmengen.

Ausgesprochener als die Pupillenwirkung unter Muscarineinfluß ist die Veränderung des Akkommodationszustandes des Auges. Nach Versuchen von Schmiedeberg und Koppe am Menschaugen verursachen Dosen, welche lokal appliziert keine Pupillenwirkung zeigen, Kurzsichtigkeit und Herabsetzung der Sehschärfe, die jedoch bald vorübergehen. Das Verhalten des Pilzmuscarins am Menschaugen hat Krenchel<sup>3)</sup> genauer geprüft. Als konstante Erscheinung wird beim Einträufeln von 1—30proz. Lösung in den Conjunctivalsack Akkommodationskrampf beobachtet, während Miosis nicht regelmäßig eintritt. In erster Linie wird bei der sich äußernden Wirkung der Fernpunkt genähert, während der Nahpunkt bei schwächeren Graden der Wirkung kaum verschoben ist. Vom Physostigmin unterscheidet sich das Muscarin hauptsächlich darin, daß ersteres vor allem die Pupille und erst in größerer Dose die Akkommodation beeinflusst. Interessant ist das Verhalten von Muscarin und Atropin am Auge. Geringe Grade von Atropinpupillenerweiterung können unter Muscarineinträufelung in Verengung übergehen, während Akkommodationskrampf eintritt. An einer Muscarinlösung, welche etwas Atropin enthielt, sahen Schmiedeberg und Koppe Pupillenerweiterung und Akkommodationspasmus. Der sonst so typische Antagonismus des Atropins gegenüber dem Muscarin ist am Auge und zwar namentlich am Mm. ciliaris nur mangelhaft ausgeprägt.

Künstliches Muscarin soll nach Ringer und Morshead<sup>4)</sup> an Katzen bei subcutaner Injektion zwar eine Verengung der Pupille hervorbringen, bei lokaler Applikation dagegen eine Erweiterung. Letztere Angabe konnte Führer nicht bestätigen: Cholinmuscarinchlorhydrat macht an der Katze, in den Conjunctivalsack tropfenweise eingebracht, sowohl in 1proz. wie in

<sup>1)</sup> Boehm, l. c. S. 97.

<sup>2)</sup> Schmiedeberg u. Koppe, l. c. S. 65.

<sup>3)</sup> W. Krenchel, Graefes Archiv f. Ophthalmol. 20, Abt. I, 135 (1874).

<sup>4)</sup> Ringer u. Morshead, Lancet 1877, p. 191; zit. nach E. Harnack, Lehrbuch der Arzneimittlehre. Hamburg u. Leipzig 1883, S. 690.

30 proz. Lösung Pupillenverengung, welche nach  $\frac{1}{2}$ —1 Stunde ihr Maximum erreicht. Die Wirkung ist eine relativ schwache. Auch Schultz<sup>1)</sup> sah in seinen Versuchen mit künstlichem Muscarin „Grübler“ eine Verengung der Pupille an Katzen. Nach Boehm<sup>2)</sup> ist die Pupillenwirkung des Cholinmuscarins an der Katze, subcutan gegeben, eine viel geringere als die des natürlichen Produktes. Dagegen äußert sich die Wirkung beider Substanzen an der quergestreiften Vogeliris (Meyer<sup>3)</sup> gerade in umgekehrter Weise: Hier ist das Pilzmuscarin (wie auch das von Meyer verwandte Pilocarpin) ganz ohne Einfluß, während Cholinmuscarin an Tauben schon in geringer Dose maximale Miose herbeiführt. Diese Muscarinwirkung wird durch Curare antagonistisch beeinflusst, nicht hingegen durch Atropin, welches nur in größten Dosen die Irismuskulatur lähmt. Die Vogeliris verhält sich demnach wie der Skelettmuskel (s. d.). Nach Dale<sup>4)</sup> ist die Empfindlichkeit der Taubeniris gegenüber der Cholinmuscarinwirkung eine sehr wechselnde. Die Hühneriris ist gegen die Substanz ganz unempfindlich.

Als Angriffsort der Wirkung des Pilzmuscarins am Auge nahmen Schmieberg und Koppe die Enden des Oculomotorius, die Nn. ciliares breves, im Sphincter iridis und im M. ciliaris an, welche durch das Gift erregt werden. Eine Lähmung des Sympathicus ist jedenfalls auszuschließen, denn Reizung des Halsstranges bei vergifteten Katzen veranlaßt rasch eintretende und mit dem Aufhören der Reizung sofort verschwindende Erweiterung der völlig verengten Pupille. Bringt man in das Auge einer Katze erst Cocain, so bewirkt dies Pupillenerweiterung, welche durch Muscarin (Pilocarpin) aufgehoben wird. Geringe Atropinmengen genügen dann, um die Muscarin- bzw. Pilocarpinmiose aufzuheben und in starke Mydriasis überzuführen. Durch Physostigmin endlich läßt sich wieder Verengung<sup>5)</sup> erzielen. Aus derartigen antagonistischen Versuchen wurde früher (Harnack) der Schluß gezogen, daß das Physostigmin am meisten peripher, wohl an der Muskulatur selbst, Atropin am Nervenende, Muscarin (Pilocarpin) an demselben oder noch mehr zentralwärts (Schömann<sup>6)</sup>) angreife. Doch sind die Schlüsse aus solchen antagonistischen Versuchen trügerisch. Nervendegenerationsversuche stehen mit ihnen in Widerspruch. Das Physostigmin vermag nach den Versuchen von Schultz<sup>7)</sup> und Anderson<sup>8)</sup> nach Durchschneidung und Degeneration der kurzen Ciliarnerven keine Pupillenverengung mehr hervorzurufen, während das Pilocarpin nach Anderson auch nach der Nervendegeneration seine Wirkung besitzt. Pilzmuscarin ist nach Nervendegeneration nicht geprüft worden. Vom Cholinmuscarin wäre zu erwarten, daß es, wie Pilocarpin, auch an der entnervten Iris wirksam ist. In den Versuchen von Schultz<sup>7)</sup> mit künstlichem Muscarin „Grübler“ erwies sich dieses an Tieren, bei welchen die Nn. ciliares degeneriert waren, zwar als unwirksam; bei der nicht sehr ausgeprägten Wirkung des Cholinmuscarins am Katzenauge unter lokaler Applikation und der offenbar schlechten Qualität des von Schultz gebrauchten Muscarins (vgl. Froschmagen) erscheint dieses Er-

<sup>1)</sup> P. Schultz, Archiv f. (Anat. u.) Physiol. 1898, 59.

<sup>2)</sup> Boehm, l. c. S. 99.

<sup>3)</sup> H. Meyer, Archiv f. experim. Pathol. u. Pharmacol. **32**, 110 (1893).

<sup>4)</sup> H. H. Dale, Journ. of Pharm. and exp. Therap. **6**, 173 (1914/15).

<sup>5)</sup> Vgl. E. Harnack u. L. Witkowski, Archiv f. experim. Pathol. u. Pharmacol. **5**, 442 (1876). — R. Magnus, Archiv f. d. ges. Physiol. **123**, 109 (1908). — Ph. Limbourg, Archiv f. experim. Pathol. u. Pharmacol. **30**, 109 (1892).

<sup>6)</sup> O. Schömann, Arch. f. (Anat. u.) Physiol. 1880, S. 340.

<sup>7)</sup> P. Schultz, l. c. S. 73.

<sup>8)</sup> H. K. Anderson, Journ. of Physiol. **33**, 414 (1905/06).



gebnis unsicher. Vielleicht würde eine im Anschlusse an Andersons Untersuchung unternommene Nachprüfung der Versuche von Schultz zu anderen Resultaten führen.

**Motorische Nerven.** Wie erwähnt, konnte Schmiedeberg in seinen Versuchen mit Pilzmuscarin selbst nach großen Dosen am atropinisierten Frosche keine motorische Lähmung der Nerven feststellen. Meyer<sup>1)</sup> hat die gleiche Beobachtung verzeichnet. Von Honda<sup>2)</sup> wurden neuerdings diese Versuche in Schmiedebergs Institut wiederholt. Sie hatten dasselbe Resultat: Unter Verwendung von 10 mg reinem salzsauren Muscarin konnte an mittelgroßen Esculenten keine Lähmung der motorischen Nervenenden nachgewiesen werden. Hingegen ist am Cholinmuscarin, wie Boehm<sup>3)</sup> fand, curarinähnliche Wirkung auf die motorischen Nervenenden stark ausgeprägt. Schon Jordan<sup>4)</sup> hatte bei Versuchen mit künstlichem Muscarin Curarinwirkung am Frosche beobachtet, konnte aber nicht entscheiden, ob diese Wirkung der Substanz selbst oder etwaigen Zersetzungsprodukten zukommt. Boehm zeigte dann, daß Cholinmuscarin, welches aus verschiedenem Ausgangsmaterial gewonnen worden war, Curarinwirkung besitzt in ähnlicher Weise wie viele andere quartäre Ammoniumverbindungen. Diese Curarinwirkung zeigt sich nach Boehm sowohl an atropinisierten Fröschen wie Katzen in verhältnismäßig niederen Dosen. Nach Bestimmungen von Honda genügen pro 50 g Esculenta 0,09 mg salzsaures Cholinmuscarin zur vollständigen Lähmung der motorischen Nervenenden, an Temporarien, gleichfalls auf 50 g berechnet, sind dagegen 0,33 mg nötig. An Wasserfröschen äußert sich demnach die Curarinwirkung des Cholinmuscarins etwa  $3\frac{1}{2}$  mal so stark wie an Grasfröschen. Aus seinen Versuchen und denjenigen von Boehm und Tillie<sup>5)</sup> mit Curarin berechnet Honda, daß die Nervenendwirkung des Cholinmuscarins, auf freie Base bezogen, an Esculenten nur 5 mal schwächer ist als diejenige des Curarins.

**Skelettmuskel.** Wie Boehm<sup>6)</sup> fand, kann durch das Cholinmuscarin nicht nur die indirekte, sondern auch die direkte Reizbarkeit des Froschmuskels aufgehoben werden. Die Erscheinung läßt sich nur an Esculenten, nicht an Temporarien beobachten. Sie tritt aber auch an ersteren durchaus nicht regelmäßig auf, sondern im Winter etwa an 50%, dagegen im Frühjahr und im Sommer nur an vereinzelt Fröschen. Die Höhe der den Esculenten subcutan oder auch intravenös injizierten Muscarindose ist dabei ziemlich gleichgültig. Dosen, die maximale Nervenendwirkung haben, können auch schon maximale Muskelwirkung zeigen. Maximale Muskelwirkung, d. h., daß der Muskel auch auf stärksten tetanisierenden Reiz nicht mehr reagiert, tritt nur selten auf; meist wird er nur für Einzelschläge unerregbar. Die Erscheinung kann auch durch Einlegen exzidierter Muskeln in Muscarinlösung — wobei das Gift rasch in den Muskel eindringt<sup>7)</sup> — hervorgebracht werden, und sie ist eine reversible, insofern die Muskeellähmung durch Auswaschen des Muskels mit Ringerlösung wieder beseitigt werden kann. Wie am Herzmuskel zeigen sich also auch am Skelettmuskel Unterschiede in der Anspruchsfähigkeit gegenüber Muscarinlösungen, die mit der Jahreszeit und der Art der Tiere wechseln. Worauf diese zurück-

<sup>1)</sup> H. Meyer, Archiv d. Pharmazie, **232**, 305 (1894).

<sup>2)</sup> J. Honda, Archiv f. experim. Pathol. u. Pharmacol. **65**, 466 (1911).

<sup>3)</sup> R. Boehm, Archiv f. experim. Pathol. u. Pharmacol. **19**, 94 (1885).

<sup>4)</sup> S. N. Jordan, Archiv f. experim. Pathol. u. Pharmacol. **8**, 21 (1878).

<sup>5)</sup> J. Tillie, Archiv f. experim. Pathol. u. Pharmacol. **27**, 1 (1890).

<sup>6)</sup> R. Boehm, Archiv f. experim. Pathol. u. Pharmacol. **58**, 265 (1908).

<sup>7)</sup> R. Boehm, Archiv f. experim. Pathol. u. Pharmacol. **63**, 224 (1910).

zuführen sind, ist bisher nicht bekannt. Bemerkt sei noch, daß die beschriebene Muscarinmuskelwirkung am curarisierten Frosche niemals beobachtet wurde.

Neben dieser Wirkung besitzt das Cholinmuscarin, wie auch Nicotin und Tetramethylammoniumchlorid nach Boehm<sup>1)</sup> die Eigenschaft, am Frosche tonische Muskelkontraktion herbeizuführen (Abb. 1). Elektrische Reizung löst die Kontraktion. Interessant ist, daß dieselbe ausbleiben kann, wenn die präparierten Muskeln nicht ganz frisch sind. Sie kommt ferner nicht zustande an Muskeln, welche vorher einige Zeit in Curarinlösung eingetaucht waren, hingegen an Muskeln, welche von der Zirkulation aus maximal mit Curarin vergiftet sind. Da die Erscheinung auftreten kann bei völliger Intaktheit der indirekten Reizbarkeit des Muskels, so handelt es sich sowohl bei der Muscarin- wie bei der antagonistischen Curarinwirkung offenbar um eine rein lokale Wirkung auf die contractile Muskelsubstanz. Da diese tonische Muskelwirkung

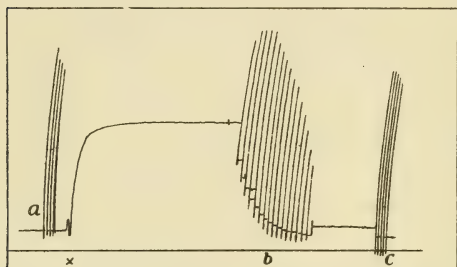


Abb. 1. *Rana esculenta*. Isolierter Gastrocnemius. Bei a: Zuckungen nach indirekter Reizung (150 mm R. A.). Bei x: Muskel in Cholinmuscarinchlorhydrat 1:1000. Bei b: Indirekte Reizung (R. A. 0) jede Minute wiederholt bis zur Aufhebung der indirekten Reizbarkeit. Bei c: Zuckungen nach direkter Reizung bei 100 mm R. A. (Nach Boehm.)

des Cholinmuscarins, nach älteren Versuchen von Bottazzi<sup>2)</sup>, an Kröten stärker ausgeprägt ist als an Fröschen, so dürfte bei derselben vor allem das Sarkoplasma beteiligt sein, das im Krötenmuskel reichlicher als im Froschmuskel vertreten ist. Diesen Wirkungen des Muscarins am isolierten Muskel entsprechen die früher erwähnten Wirkungen des Muscarins am subcutan Kröten injizierten Giftes. Erinnerung sei hier auch an die gleiche kontrahierende Wirkung des Cholinmuscarins an der glatten Muskulatur von *Sipunculus*

und *Hirudo* (Magnus, Fühner). Dem Pilzmuscarin dürfte wohl diese Wirkung nach den Beobachtungen von Meyer an der *Vogeliris* (s. d.) fehlen.

In einer Mischung von Muscarin und Atropin überwiegt nach Bottazzi am Skelettmuskel die kontrahierende Wirkung des Muscarins. Doch scheint in solchen Mischungen auch am Skelettmuskel des Frosches das Atropin nicht unwirksam zu sein. Waller<sup>3)</sup> fand, daß die Kontraktilität des Froschsartorius bei rhythmischer elektrischer Reizung weniger rasch abnimmt in einer Lösung von 0,125% Cholinmuscarin, die mit einer ebensolchen von Atropinsulfat vermischt ist, als in einer entsprechenden reinen Muscarinlösung. Vielleicht verlangsamt das Atropin hier wie am Herzen das Eindringen des Muscarins in den in die Lösung eingehängten Muskel.

Das Auftreten von Demarkationsströmen an Froschsartorien in Muscarinlösung in einer Versuchsanordnung von Straub wurde von Henze<sup>4)</sup> untersucht. In Lösungen von 0,1% erwies sich das Cholinmuscarin als stark

<sup>1)</sup> R. Boehm, l. c.

<sup>2)</sup> F. Bottazzi, Archiv f. (Anat. u.) Physiol. 1901, 377.

<sup>3)</sup> A. D. Waller, Proc. of the physiol. Soc., Nov. 1908, p. 81. Journ. of Physiol. 37 (1908).

<sup>4)</sup> M. Henze, Archiv f. d. ges. Physiol. 92, 457 (1902).

stromentwickelnd, und zwar in gleicher Weise an Muskeln von Esculenten und Temporarien. Fleischhauer<sup>1)</sup> fand in orientierenden Versuchen in gleicher Versuchsanordnung, daß die Stromkurve am mit Atropinlösung vorbehandelten Muskel langsamer ansteigt als am normalen. Auch diese Versuche sprechen für ein erschwertes Eindringen des Muscarins am atropinisierten Muskel.

**Herzmuskel.** A. Herz wirbelloser Tiere. Würmer. In Koberts<sup>2)</sup> Untersuchung am Herzen von Würmern, von denen Clepsine, Tubifex und Nais geprüft wurden, erwies sich reines Pilzmuscarin als unwirksam.

Crustaceen. Das Crustaceenherz kann durch elektrische Reizung zu ihm ziehender Nerven hemmend beeinflusst werden. Dies ist für das Herz des Flußkrebsses (*Astacus fluviatilis*) schon lange bekannt (Eckhard, Plateau), für das Herz der Meerspinne (*Maja squinado*) von Bottazzi<sup>3)</sup> nachgewiesen. Trotzdem die untersuchten Crustaceen demnach einen „Herzvagus“ besitzen, erwies sich in Untersuchungen von Schmiedeberg<sup>4)</sup>, Vulpian<sup>5)</sup> u. a. das Pilzmuscarin als unwirksam. Kobert<sup>6)</sup> prüfte das Pilzmuscarin weiterhin am Wasserfloh (*Daphnia*) und Flohkrebss (*Gammarus*), fand es aber auch an diesen ohne Wirkung. Koberts Beobachtung wurde von Bandler<sup>7)</sup> bestätigt: Muscarinsulfat Merck, welches am Froschherzen prompt wirksam war, erwies sich an Daphnien, die in die Lösung verbracht wurden, in jeder Konzentration als unwirksam. Auch Pickering<sup>8)</sup> fand mit einem englischen Muscarinpräparat (Pilzmuscarin?) keine Herzwirkung an Daphnien, während schwache elektrische Reize Herzstillstand herbeiführten.

An dem interessanten und von Carlson<sup>9)</sup> genau physiologisch und in seinem Verhalten gegenüber anderen Giften untersuchten Molukkenkrebss (*Limulus*) sind bisher keine Versuche mit Muscarin angestellt worden.

Insekten. Zu negativen Resultaten gelangte Kobert am Herzen von Insekten. Er prüfte Pilzmuscarin an Larven des Maikäfers (*Melolontha*), der Eintagsfliege (*Ephemera*) und der Libelle (*Libellula*).

Tunicaten. Am Salpenherz vermochte Krukenberg<sup>10)</sup> keine sichere Wirkung von salpetersaurem Muscarin Merck festzustellen. Ebenso wenig durch Atropin. Hingegen fand in einer neueren Untersuchung Hunter<sup>11)</sup> das Muscarinsulfat wirksam an der Ascidie *Molgula Manhattensis*. Lösungen 1:100 000, in welche die Tiere eingebracht wurden, waren unwirksam. Aber Lösungen von 1:10 000 und 1:1000 hatten depressorische Wirkung auf den Herzschlag (Kaliwirkung?). Der Antagonismus von Atropin wurde nicht geprüft. An den vorhandenen Nerven ist hemmende Wirkung nicht mit Sicherheit nachgewiesen.

Lamellibranchier. An der Muschelart *Mya arenaria* sind von Yung<sup>12)</sup> Versuche mit Pilzmuscarin angestellt worden. Dasselbe soll nach vorübergehen-

<sup>1)</sup> K. Fleischhauer, Zeitschr. f. Biol. **61**, 338 (1913).

<sup>2)</sup> R. Kobert, Archiv f. experim. Pathol. u. Pharmacol. **20**, 104 (1886).

<sup>3)</sup> Ph. Bottazzi, Centralbl. f. Physiol. **14**, 665 (1900).

<sup>4)</sup> O. Schmiedeberg zitiert nach R. Kobert l. c.

<sup>5)</sup> A. Vulpian, Compt. rend. de l'Acad. des Sc. **88**, 1296 (1879).

<sup>6)</sup> R. Kobert, Archiv f. experim. Pathol. u. Pharmacol. **20**, 104 (1886).

<sup>7)</sup> V. Bandler, Archiv f. experim. Pathol. u. Pharmacol. **34**, 398 (1894).

<sup>8)</sup> J. W. Pickering, Journ. of Physiol. **17**, 356 (1894).

<sup>9)</sup> A. J. Carlson, Amer. Journ. of Physiol. **17**, 177 (1906). — Ergebnisse d. Physiol. **8**, 371 (1909).

<sup>10)</sup> C. Fr. W. Krukenberg, Vergl. physiol. Studien I (3), S. 170 (1880). — Vergl. physiol. Vorträge, Heidelberg 1886, S. 487.

<sup>11)</sup> G. W. Hunter, Amer. Journ. of Physiol. **10**, 1 (1904).

<sup>12)</sup> E. Yung, Arch. de Zool. expérim. et générale **9**, 429 (1881).



der Beschleunigung der Herzaktion bedeutende Verlangsamung derselben hervorrufen. Atropin allein hat am Herzen keine Wirkung. Antagonistisch gegenüber dem Muscarin ist es nicht geprüft. Ein Herzhemmungsnerv ist bei den Muscheln vorhanden.

**Gastropoden.** An der Weinbergschnecke, *Helix pomatia*, sind schon wiederholt Vergiftungsversuche mit Muscarin ausgeführt worden. Als erster prüfte Vulpian<sup>1)</sup> das natürliche Produkt an der Schnecke und konnte sowohl bei Injektion desselben in den Fuß des Tieres als bei direkter Applikation auf das freigelegte Herz diastolischen Herzstillstand hervorrufen, der nicht oder nur unvollständig durch Atropin zu beseitigen war. Kobert<sup>2)</sup> sah bei niederen subcutan injizierten Muscarindosen (reines Pilzmuscarin), vielleicht wegen mangelhafter Resorption, keine Herzwirkung, hingegen bei direktem Aufbringen des Giftes auf das Herz. Von der Wirkung auf das Froschherz unterschied sich diese aber einmal dadurch, daß sie spontan vorübergehend und daß sie, wie schon Vulpian fand, durch Atropin nicht antagonistisch beeinflusst wurde. Diese Angaben Koberts sind bemerkenswert, insofern sie sich mit späteren Versuchsergebnissen von Straub an der marinen Schnecke *Aplysia* und von Evans am isolierten Herzen von *Helix* decken. Ransom<sup>3)</sup>, den Kobert zitiert, hat keine Muscarinversuche am *Helix*-Herzen angestellt. Hingegen ist durch ihn nachgewiesen worden, daß das *Helix*-Herz von Fasern innerviert wird, deren elektrische Reizung diastolischen Herzstillstand herbeiführt, daß es also einen typischen Herzvagus besitzt. Auf Veranlassung von Straub prüfte Evans<sup>4)</sup> Cholinmuscarin am isolierten Schneckenherzen. Dieses zeigt dem Gifte gegenüber mindestens dieselbe Anspruchsfähigkeit, wie ein empfindliches Froschherz: Noch Dosen einer Lösung 1 : 80 000, in geringer Menge in das pulsierende, an einer Glaskanüle befestigte Herz gebracht, führen bald diastolischen Stillstand herbei. Die Wirkung ist eine reversible: Durch Auswaschen kann jeder Vergiftungsgrad restlos aufgehoben werden. Die von Straub am *Aplysien*- und *Froschherzen* gefundenen Gesetze des Wirkungsmechanismus des Muscarins lassen sich am *Helix*-Herzen in jeder Hinsicht bestätigen. Das elektrische Verhalten des *Helix*-Herzens entspricht dem des Froschherzens (s. d.), aber weder die elektrische noch die mechanische Muscarinwirkung wird durch Atropin antagonistisch beeinflusst. Mischungen von Muscarin und Atropin zeigen am *Helix*-Herzen, ähnlich wie am Skelettmuskel, nur Muscarinwirkung.

Von allen Evertibraten ist das Herz der marinen Schnecke, *Aplysia limacina* (Seehase), am eingehendsten in seinem Verhalten gegenüber der Wirkung des Muscarins geprüft worden in einer Untersuchung von Straub<sup>5)</sup>. Im Gegensatz zum Herzen von *Helix* besitzt das Herz von *Aplysia* keinen Vagus. Die zu ihm ziehenden Nerven sind Acceleratoren<sup>6)</sup>. Trotzdem reagiert das *Aplysienherz* noch auf geringste Dosen von Cholinmuscarin und ist dessen Wirkung gegenüber viel empfindlicher als das Froschherz. Dabei ist Atropin durchaus ohne Wirkung, sei es, daß das Gift vor oder nach Muscarin in das Herz gebracht wird. Eine Besonderheit der Muscarinwirkung am *Aplysienherzen* liegt

<sup>1)</sup> A. Vulpian, l. c. S. 1295.

<sup>2)</sup> R. Kobert, l. c. S. 103.

<sup>3)</sup> W. B. Ransom, Archiv f. experim. Pathol. u. Pharmakol. **23**, 137 (1887).

<sup>4)</sup> C. L. Evans, Zeitschr. f. Biol. **59**, 397 (1912).

<sup>5)</sup> W. Straub, Centralbl. f. Physiol. **19**, 302 (1905). — Archiv f. d. ges. Physiol. **119**, 127 (1907).

<sup>6)</sup> Vgl. W. B. Ransom, Journ. of Physiol. **5**, 325 (1885). — Ferner A. J. Carlson, Amer. Journ. of Physiol. **12**, 58 (1905). — Ergebnisse d. Physiol. **8**, 388 (1909).

noch darin, daß selbst der stärkste Grad der Muscarinvergiftung nach längerer oder kürzerer Zeit wieder vorübergeht, auch am ausgeschnittenen Herzen.

An Cephalopoden, den höchstentwickelten Mollusken, sind ausgedehnte Versuche von Ransom<sup>1)</sup> angestellt worden. Das Herz von Octopus besitzt sicherlich eine hemmende Innervation, welche die Eigenschaft hat, durch Curare (auch Curarin?) gelähmt zu werden, so daß die vorher wirksame elektrische Reizung versagt. Muscarin (Pilzmuscarin?) wirkt auch in kleinen Dosen am Octopusherzen in typischer Weise, und zwar äußert es seinen Einfluß auch noch nach der Vaguslähmung durch Curare. Atropin hingegen lähmt den inhibitorischen Herznerven in keiner Weise. Auch seine antagonistische Wirkung dem Muscarin gegenüber ist kaum ausgeprägt; hingegen wird der Herzmuskel durch Atropin selbst zur systolischen Contractur gebracht, ähnlich wie das Amphibienherz durch die Substanzen der Digitalisgruppe.

Zusammenfassend ergibt sich aus dem bisher angeführten Tatsachenmaterial über das Muscarin und seine Einwirkung auf das Evertabratenherz, daß es bei den Arthropoden unwirksam, bei den Tunicaten nicht oder schwach wirksam ist, daß dagegen bei den Mollusken und hier namentlich bei Gastropoden und Cephalopodensowohl Pilz- wie Cholinmuscarin diastolischen Stillstand des Herzens hervorbringen. Diese Wirkung ist eine rein muskuläre. Sie tritt auf bei fehlendem Herzvagus (Aplysia) und wo ein solcher vorhanden, nach dessen Ausschaltung durch Curare (Octopus). Diese Muscarinwirkung ist aber, im Gegensatz zum Verhalten am Wirbeltierherzen bei den in dieser Richtung genau untersuchten Tieren Aplysia und Helix durch Atropin nicht antagonistisch zu beeinflussen. Hervorgehoben sei schließlich nochmals, daß das Muscarin, trotz vorhandenem Herzvagus, an Crustaceen unwirksam ist. Wo sich Muscarinwirkung an Wirbellosen zeigt, erscheint sie vollkommen unabhängig von der Herznervation.

**B. Herz der Wirbeltiere. 1. Embryonales Herz.** Die ersten eingehenden Untersuchungen über die Wirkung des Muscarins am embryonalen Herzen hat Kobert<sup>2)</sup> ausgeführt. Die Larven des Neunauges (Petromyzon Planeri) sind sowohl beim Einsetzen in Pilzmuscarinlösungen, wie beim Auftropfen selbst 1 proz. Lösungen des Giftes auf das Herz unempfindlich gegen dasselbe. Hingegen läßt sich typische Muscarinwirkung an Larven höherer Fische konstatieren. Selbst nur 20 mm lange Embryonen des Bitterlings (Rhodeus amarus) zeigen beim Verbringen in  $\frac{1}{2}$  proz. Muscarinlösung Herzstillstand, der durch Atropin rasch wieder beseitigt wird. Am Herzen von Haifischembryonen (Scyllium canicula und catulus) konnte Tschermak<sup>3)</sup> keine deutliche Muscarinwirkung erkennen, jedoch an Larven des marinen Teleostiers Gobbius capito.

Zahlreiche Versuche stellte Kobert weiterhin an Larven von Fröschen und Geburtshelferkröten (Alytes obstetricans) an, und zwar an Laryen im Alter von 14 Tagen bis über 1 Jahr. Muscarinstillstand trat schon an Kaulquappen auf, die nur 20 mm lang waren. An noch jüngeren Larven haben Braus und Rohde<sup>4)</sup> experimentiert. Braus entnahm Esculentenlarven von 6 mm Länge das Herz und kultivierte es in Froschblutplasma. An solcher Kultur wurde rhythmische Tätigkeit 4–10 Tage lang beobachtet. Rohde hat Reaktion auf elektrische Reizung und Muscarin bei derart isolierten Herzen gefunden, welche sicherlich frei sind von Nerven und Ganglienzellen.

<sup>1)</sup> W. B. Ransom, Journ. of Physiol. 5, 304 (1885).

<sup>2)</sup> R. Kobert, Archiv f. experim. Pathol. u. Pharmakol. 20, 108 (1886).

<sup>3)</sup> A. v. Tschermak, Sitzungsber. d. K. Akad. d. Wissensch. zu Wien, mathem.-naturw. Klasse, 118. Abt., 3. Februar 1909.

<sup>4)</sup> H. Braus, Münch. med. Wochenschr. 1911, S. 2420.

In Krukenbergs<sup>1)</sup> Schriften findet sich die beiläufige Angabe, daß am Hühnerembryo Muscarin und Atropin unwirksam sind. Genauere Versuche in dieser Richtung hat Kobert angestellt und diese Gifte in ihrer Einwirkung auf das Herz des Hühnchens von seiner ersten Anlage an bis zum Ausschlüpfen des Tieres aus dem Ei (3 Wochen) untersucht. Pilzmuscarin erwies sich noch 2 Tage vor dem Ausschlüpfen als fast wirkungslos. Durch Atropin aufhebbare Pulsverlangsamung sah Kobert nur in den letzten 24 Stunden der Bebrütung nach Applikation großer Dosen direkt auf das Herz. Nach dem Ausschlüpfen nimmt die Reaktionsfähigkeit dem Muscarin gegenüber rasch zu und ist nach einer Woche diejenige des erwachsenen Tieres geworden. Interessant ist der Befund von Kobert, daß beim Sperling noch zwei Wochen nach dem Ausschlüpfen eine geringe Anspruchsfähigkeit des Herzens dem Muscarin gegenüber besteht. Bemerkt sei, daß nach W. His<sup>2)</sup> der Herzvagus und auch Herzganglien schon in der zweiten Woche der Bebrütung vorhanden sind und daß sowohl nach Wernicke<sup>3)</sup> wie nach Kobert elektrische Reizung am Sinus Herzstillstand herbeiführt, der allerdings durch Atropin nicht beeinflusst wird. Den Beobachtungen von Kobert entsprechen diejenigen von Bottazzi<sup>4)</sup>, welcher gleichfalls mit seinem Muscarinpräparat (wohl Pilzmuscarin) und Atropin keinen typischen Effekt am Hühnerembryo erhalten konnte. Derselbe fand zugleich, daß Vagusreizung während des ganzen Embryonallebens ohne Wirkung ist. Erst einige Stunden nachdem das Hühnchen das Ei verlassen hat, arretieren starke Vagusreizungen das Herz in Diastole. Die eingehendsten Untersuchungen am embryonalen Hühnerherzen hat Pickering<sup>5)</sup> angestellt. Ein englisches Präparat von salpetersaurem Muscarin (Martindale), wohl Cholinmuscarin, hat am 2. und 3. Tage der Bebrütung keinen Einfluß auf das Herz, selbst nicht in größten Dosen. Durch eine Kritik von His veranlaßt, prüfte Pickering<sup>6)</sup> Muscarinnitrat weiterhin an älteren Hühnerembryonen und konnte nunmehr feststellen, daß an Hühnchen, die 8 Tage lang bebrütet waren, das Muscarin schon in kleiner Dose Stillstand hervorruft, welcher durch Atropin aufgehoben wird. Erst nach einer Woche der Bebrütung beginnt Muscarin zu wirken. An jüngeren Tieren ist keine Wirkung zu verzeichnen. Mit zunehmendem Alter der Embryonen nimmt die zum Stillstand nötige Menge ab, wie die folgende Zusammenstellung zeigt:

	Alter des Embryos in Stunden	Muscarinnitrat in mg	Herzschlagabnahme auf
1.	150	0,9	102 (normal)
2.	160	0,9	98
3.	170	0,9	50
4.	170	0,5	30
5.	185	0,5	0 (Stillstand)
6.	195	0,25	0
7.	200	0,10	0
8.	350	0,075	0

<sup>1)</sup> C. Fr. W. Krukenberg, Vergl. physiol. Studien I (3), S. 153 (1880). — Vergl. physiol. Vorträge, Heidelberg 1886, S. 481.

<sup>2)</sup> W. His jun., Entwicklung des Herznervensystems bei Wirbeltieren. Abhandl. d. K. sächs. Gesellsch. d. Wissensch., mathem.-physikal. Klasse 18, 33 (1893).

<sup>3)</sup> R. Wernicke, Beiträge zur Physiologie des embryonalen Herzens. Diss. Jena 1876.

<sup>4)</sup> Ph. Bottazzi, Arch. ital. de Biol. 26, 462 (1896).

<sup>5)</sup> J. W. Pickering, Journ. of Physiol. 14, 451 (1893).

<sup>6)</sup> J. W. Pickering, Journ. of Physiol. 18, 470 (1895).



Atropin ist am embryonalen Herzen nicht instande, die Herztätigkeit vollkommen wieder herzustellen, eine Eigentümlichkeit, die an das Verhalten der Wirbellosen erinnert. His<sup>1)</sup> erhielt schon am nerven- und ganglienfreien Hühnerembryo Herzstillstand durch Muscarin, der von selbst vorübergehen konnte und durch Atropin nicht antagonistisch beeinflusst wurde.

Die Unterschiede in den Resultaten von Kobert und Bottazzi einerseits und von His und Pickering andererseits dürften auf die Muscaringualität zurückzuführen sein: Kobert und wohl auch Bottazzi verwandten Pilzmuscarin, His und Pickering allem Anschein nach Cholinmuscarin. Ähnliche Unterschiede wie am Hühnerembryo finden sich auch bezüglich der Einwirkung des Muscarins am Säugetierembryo in den Arbeiten von Kobert und Pickering. Nach Versuchen von Kobert<sup>2)</sup> an Kaninchen und Katzen bewirkt Pilzmuscarin einige Tage vor der Geburt der Tiere nur Verlangsamung der Herzschläge und erst die völlig ausgetragenen Jungen zeigen typischen diastolischen Stillstand beim Auftropfen von 1 proz. Muscarinlösung auf das freigelegte Herz. Am neugeborenen Tiere fand auch Langendorff<sup>3)</sup> Muscarin normal wirksam. Pickering<sup>4)</sup> sah dagegen in Versuchen an Ratten-, Kaninchen- und Katzenembryonen, daß sowohl das Herz in situ, wie das sorgfältig isolierte Herz, und zwar auch das noch nervenlose Herz der jüngsten Embryonen, typisch schon durch  $\frac{1}{20}$  mg Muscarin und antagonistisch durch Atropin beeinflusst wird.

Cholinmuscarin ist nach den an Wirbeltierembryonen gewonnenen Resultaten sicherlich schon wirksam auch an Vagus- und ganglienfreien Herzen. Der Atropinantagonismus versagt dagegen (His) in den frühesten Stadien des Embryonallebens, wenigstens beim Hühnchen, und scheint erst mit der Ausbildung des nervösen Herzhemmungsapparates vollkommen zur Geltung zu gelangen. Das Pilzmuscarin verhält sich nach den vorliegenden Literaturangaben dem Atropin entsprechend, vorausgesetzt, daß die erhaltenen negativen Befunde nicht auf mangelhafte Versuchsanordnung zurückzuführen sind. Während des Embryonallebens durchläuft das Wirbeltierherz anscheinend ein Stadium, in welchem es sich der Einwirkung von Muscarin und Atropin gegenüber wie das Herz der Wirbellosen (Aplysia, Helix) verhält.

**2. Ausgebildetes Herz.** Fische. Besonders interessant in ihrem Verhalten gegen Muscarin sind die Cyclostomen, von denen das Neunauge (Petromyzon Planeri) von Kobert<sup>5)</sup> geprüft wurde. Wie an der Larve dieses Tieres, so erwies sich auch am geschlechtsreifen Individuum das Pilzmuscarin als vollkommen unwirksam. Selbst 1 proz. Lösung desselben, direkt auf das Herz gebracht, hatte keinen Einfluß auf die Herztätigkeit. Cholinmuscarin ist an Cyclostomen leider nicht untersucht worden. Nach dem früher Gesagten wäre zu erwarten, daß dieses wohl den Herzstillstand herbeiführen könnte. Die vorliegende Beobachtung gewinnt an Bedeutung dadurch, daß neuerdings Greene<sup>6)</sup> an einer andern Cyclostomenart (Polistotrema Stouti) zeigen konnte, daß diese Wirbeltiere, als einzige Ausnahme unter denselben, keinen Herzvagus haben.

<sup>1)</sup> W. His jun., Arbeiten a. d. med. Klinik zu Leipzig 1893, S. 14; zit. nach A. v. Tschermak, l. c. S. 88, Anm. und Krehl u. Romberg, Archiv f. experim. Pathol. u. Pharmakol. **30**, 88 (1892).

<sup>2)</sup> R. Kobert, Archiv f. experim. Pathol. u. Pharmakol. **20**, 112 (1886).

<sup>3)</sup> O. Langendorff, Archiv f. (Anat. u.) Physiol. 1886, S. 269 Anm. — Hiernach hat L., entgegen einem Zitate Koberts, nur an neugeborenen, nicht an embryonalen Herzen experimentiert.

<sup>4)</sup> J. W. Pickering, Journ. of Physiol. **20**, 183 (1896).

<sup>5)</sup> R. Kobert, Archiv f. experim. Pathol. u. Pharmakol. **20**, 108 (1886).

<sup>6)</sup> Ch. Wilson Greene, Amer. Journ. of Physiol. **6**, 318 (1902).

Das Selachierherz besitzt einen Vagus. Nach Versuchen von Straub<sup>1)</sup> am isolierten Herzen von *Torpedo ocellata* und von Fühner<sup>2)</sup> an demjenigen von *Scyllium canicula* (Hundshai) wirken Cholinmuscarin und Atropin in typischer Weise. Abb. 2 zeigt die Wirkung beider Substanzen am ausgeschnittenen Herzen eines jungen Hundshais (40 cm lang). Die im Frühjahr (März) in Neapel zur Herbeiführung des Herzstillstandes nötigen Muscarindosen waren ziemlich hohe. Vielleicht daß auch an Selachiern, wie an Fröschen, „Saisonschwankungen“ gegenüber der Muscarinwirkung vorkommen. An Teleostiern, und zwar am Aal, konnte Mc Lean<sup>3)</sup> solche hinsichtlich der Muscarinwirkung und Vagusreizung nachweisen.

Am Hecht stellten Kasem-Beck und Dogiel<sup>4)</sup> Versuche an und fanden, daß schwefelsaures Muscarin (wohl Pilzmuscarin) und Atropin in gleicher Weise wie am Froschherzen wirksam sind und daß elektrische Reizung des Nervus cardiacus und des Sinus venosus diastolischen Herzstillstand herbeiführen.

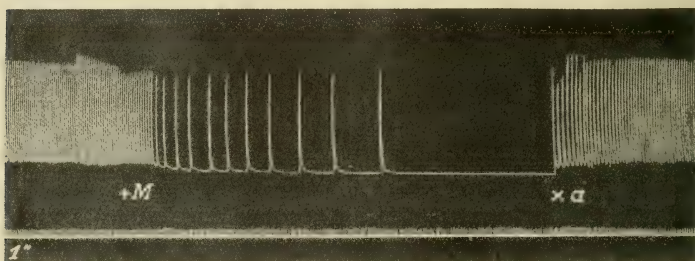


Abb. 2. *Scyllium canicula*. Isoliertes Herz. Inhalt 1 ccm. Bei (+M) Zugabe von 1 Tropfen salzs. Cholinmuscarin (Lösung 1 : 100). Diastolischer Stillstand. Beseitigt durch Atropin (bei  $\times a$ ). (Nach Fühner.)

Amphibien. Frosch. Nach Schmiedebergs Versuchen an gefenster-ten Fröschen (Esculenten?) mit Pilzmuscarin tritt an diesen der Herzstillstand je nach der Größe der Dose früher oder später ein. Bei Injektion größerer Mengen (1 mg) kann derselbe fast sofort zustande kommen. Bei kleineren Gaben ( $\frac{1}{10}$  bis  $\frac{1}{20}$  mg) innerhalb 10—20 Minuten. Stets erfolgt, nach Schmiedebergs Beschreibung<sup>5)</sup>, der Stillstand in der Diastole des Herzens, welches dann ausgedehnt und strotzend mit Blut gefüllt erscheint. In dem Maße, als die Zahl der Herzkontraktionen sich im Verlaufe der Vergiftung vermindert, wird die Diastole des Ventrikels länger und länger. In den Pausen, die von immer seltener werdenden Systolen unterbrochen werden, verharrt das Herz in diastolischer Stellung. Solange Kontraktionen stattfinden, sind sie durchaus kräftig und ebenso ergiebig wie beim normalen Frosch. Die Vorhöfe verhalten sich ähnlich, nur soll hier nach Schmiedeberg der Stillstand etwas früher zustande kommen als an der Kammer. Prüft man nach völligem Eintreten der Ruhe des Herzens die Reiz-

<sup>1)</sup> W. Straub, Archiv f. d. ges. Physiol. **119**, 139 (1907).

<sup>2)</sup> H. Fühner, Zeitschr. f. allg. Physiol. **8**, 491 (1908).

<sup>3)</sup> Mac Lean, Biochemical Journal **3**, 1 (1908).

<sup>4)</sup> Kasem-Beck u. Dogiel, Zeitschr. f. wissenschaft. Zool. **37**, 259 (1882).

<sup>5)</sup> Schmiedeberg u. Koppe, l. c. S. 27.

barkeit desselben auf mechanische und elektrische Reize, so findet man sie häufig noch stundenlang vollkommen erhalten. Meist erfolgt auf einen Einzelreiz nur eine einzelne Kontraktion, an der sich die Vorhöfe nicht beteiligen. Auf Vorhofreizung selbst erfolgt Ventrikelkontraktion. Während des Muscarinstillstandes ist demnach das Herz nicht gelähmt, sondern nur in seiner rhythmischen Tätigkeit gehemmt. Da gleichartige Hemmung am Herzen durch elektrische Vagusreizung hervorgerufen werden kann, so nimmt Sch m i e d e b e r g auch für das Muscarin eine derart hochgradige Erregung des Nerven an, daß dadurch das Herz, wie bei jener, zum Stillstand kommt. Da doppelte Vagusdurchschneidung an der Erscheinung nichts ändert, so ist der Angriffsort dieser Muscarinwirkung ein peripherer, im Herzen selbst gelegener. Während elektrische Vagusreizung am Frosche keinen dauernden Stillstand herbeiführt, kann dies nach Meyer<sup>1)</sup> durch elektrische Reizung einer Stelle des Sinus venosus geschehen. Mit der elektrischen Reizung des Sinus hat die Muscarinwirkung somit die größte Ähnlichkeit. Eine solche ergibt sich weiterhin bei der Analyse der Nicotinwirkung am Froschherzen. Nicotin lähmt an diesem den Vagus (Traube, Rosenthal), so daß seine elektrische Reizung versagt. Hingegen ist nach Truhart<sup>2)</sup> und Sch m i e d e b e r g<sup>3)</sup> die Sinusreizung noch wirksam, und ebenso vermag noch das Muscarin diastolischen Stillstand hervorzubringen. Nimmt man als Angriffsort der Nicotinwirkung, in Übereinstimmung mit Untersuchungen von Langley und Dickinson<sup>4)</sup>, Ganglienzellen an, welche in die Vagusstrecke eingeschaltet sind und dem Sch m i e d e b e r g'schen „Zwischenstück“ entsprechen, so käme für das Muscarin die postganglionäre Nervenstrecke mit ihren letzten Enden im Muskel oder der Herzmuskel selber in Betracht. Jedenfalls stimmen seit Sch m i e d e b e r g wohl alle Untersucher darin überein, daß das Muscarin am Herzen peripherer angreift als das Nicotin.

Beruhet die Wirkung des Muscarins auf einer Erregung der Endapparate des Vagus, so muß sie nach Ausschaltung der Vagusenden versagen. Durch Vagusdurchschneidung läßt sich bekanntlich keine Degeneration der Vagusenden im Herzen herbeiführen. Doch ist das Atropin imstande, die elektrische Vagus- und Sinusreizung unwirksam zu machen, eine Wirkung, welche nach ihren Entdeckern, v. Bezold und Bloebaum<sup>5)</sup>, auf Lähmung der Vagusenden zurückzuführen ist. Da nun nach Sch m i e d e b e r g Atropin die Muscarinwirkung aufhebt, andererseits die Muscarinwirkung nach der Atropinvaguslähmung versagt, so schloß Sch m i e d e b e r g, daß das Muscarin dieselben Stellen des Vagus erregt, welche durch Atropin gelähmt werden, also seinen Angriffsort im Herzen an den Vagusenden bzw. den mit ihnen verbundenen Hemmungsapparaten hat.

Seit diese Hypothese von Sch m i e d e b e r g vor mehr als vier Dezennien aufgestellt wurde, sind von vielen Untersuchern am Herzen des Frosches neue Tatsachen über die Wirkung des Muscarins aufgefunden worden, welche erst hier aufzuzählen sind, bevor an der Hand ihrer Ergebnisse das Für und Wider der Sch m i e d e b e r g'schen Annahme erörtert werden kann.

Verschiedene spätere Untersucher gelangten bei ihren Nachprüfungen zu Resultaten, welche mit denen Sch m i e d e b e r g's nicht übereinstimmten: Dieser

<sup>1)</sup> A. B. Meyer, Das Hemmungsnervensystem des Herzens. S. 32, Berlin 1869.

<sup>2)</sup> H. Truhart, Beitrag zur Nicotinwirkung. Diss. Dorpat 1869.

<sup>3)</sup> O. Sch m i e d e b e r g, Berichte über d. Verhandl. d. Kgl. Sächs. Gesellsch. d. Wissenschaften zu Leipzig, math.-physikal. Kl., 22, 130 (1870).

<sup>4)</sup> J. N. Langley und Dickinson, Journ. of Physiol. 11, 265 (1890).

<sup>5)</sup> v. Bezold u. Bloebaum, Untersuchungen a. d. physiol. Laborat. in Würzburg 1, S. 1. Leipzig 1867.



Umstand ist in manchem Falle auf Verwendung unreinen Muscarins zurückzuführen, wie das z. B. für die Arbeiten von Luchsinger und seinem Schüler Petri<sup>1)</sup> gilt. Letztere gebrauchten ein Pilzmuscarin der Firma Gehe & Co., Dresden, welches in geringen Mengen Herzstillstand am Frosch, in größeren Dosen aber, statt eines Stillstandes, beschleunigte Herzstätigkeit herbeiführte. Von diesem Handelspräparat konnte Schmiedeberg<sup>2)</sup> zeigen, daß es mit einer beim Ausschütteln in Äther übergehenden atropinartig wirkenden Substanz, dem Muscaridin, verunreinigt war. Die mit solchem Präparate gewonnenen Versuchsergebnisse sind natürlich wertlos. Mit offenbar unreinem Muscarin hat auch Klug<sup>3)</sup> experimentiert.

Als Wirkung verunreinigten Muscarins könnte die von Löwit<sup>4)</sup> erwähnte Beobachtung erscheinen, daß der Muscarinstillstand des Froschherzens in situ manchmal spontan vorübergeht. Aber diese Annahme ist wohl unberechtigt, da Löwit die reine Qualität seines Pilzmuscarins (Merck, Darmstadt) besonders hervorhebt. Die Beobachtung wird auch sehr gut verständlich durch die später zu erwähnende von Straub und dessen Erklärung für den Wirkungsmechanismus des Giftes. Vielleicht spielt bei dieser Erscheinung zugleich die Tätigkeit der Lymphherzen, welche beim Muscarinstillstand des Herzens weiterpulsieren (Prevost, Alison)<sup>5)</sup> eine Rolle. Jedenfalls läßt sich durch letztere Tatsache verstehen, daß selbst nach stundenlangem Herzstillstand subcutan gegebenes Atropin noch seine antagonistische Wirkung äußert.

Auch mit reinem Pilz- und Cholinmuscarin zeigten sich an Fröschen, namentlich in quantitativer Hinsicht, recht wechselnde Resultate. Wie für viele Gifte besteht einmal eine Differenz in der Wirkung an Kalt- und Warmfröschen (Ringer)<sup>6)</sup>. Dann aber sind im Verhalten der Frösche, dem Muscarin gegenüber, wie schon früher hervorgehoben, recht beträchtliche Unterschiede zu verschiedenen Jahreszeiten vorhanden. Die vorliegenden Literaturangaben über diesen Punkt stimmen nicht überein: Jordan<sup>7)</sup>, welcher als Erster Hierhergehöriges verzeichnet, fand, daß namentlich an Winterfröschen völliger Herzstillstand selbst durch große Muscarindosen schwer zu erzielen ist, und daß an solchen Tieren auch die Vagusreizung versagt. In den Versuchen von Cushny<sup>8)</sup> an Esculenten fanden sich zwar auch im Winter manchmal Tiere, bei denen das Gift unwirksam war, häufiger aber zeigte sich dies im Sommer. Nach Mac Lean<sup>9)</sup> fällt die Zeit, in welcher Muscarin und Vagusreizung unwirksam sind, zusammen mit der Periode der sexuellen Tätigkeit der Tiere. Sie würde also bei Temporarien in die Zeit des ersten Frühjahrs, bei Esculenten in die Monate Mai und Juni fallen. Harmsen<sup>10)</sup> erhielt weder an Temporarien noch an Esculenten im Sommer absoluten Stillstand mit reinem Pilzmuscarin, während dasselbe Präparat im Februar an Esculenten Stillstand hervorbrachte. Bei Temporarien war der Stillstand zu dieser Zeit ein nur vorübergehender. Als Erklärung für die Erscheinung gibt Harmsen an, daß die Frösche im Sommer

<sup>1)</sup> E. Petri, Beitrag zur Lehre von den Hemmungsapparaten des Herzens. Diss. S. 11, Bern 1880.

<sup>2)</sup> O. Schmiedeberg, Archiv f. experim. Pathol. u. Pharmacol. **14**, 376 (1881).

<sup>3)</sup> F. Klug u. F. Högyes, Archiv f. (Anat. u.) Physiol. 1882, S. 37.

<sup>4)</sup> M. Löwit, Archiv f. d. ges. Physiol. **28**, 319 (1882).

<sup>5)</sup> A. Alison, Compt. rend. de l'Acad. des Sc. **82**, 671 (1876).

<sup>6)</sup> S. Ringer, Journ. of Physiol. **3**, 122 (1880/82).

<sup>7)</sup> S. Jordan, Archiv f. experim. Pathol. u. Pharmacol. **8**, 16 (1878).

<sup>8)</sup> A. R. Cushny, Archiv f. experim. Pathol. u. Pharmacol. **31**, 436 (1893).

<sup>9)</sup> McLean, Biochemical Journ. **3**, 1 (1908).

<sup>10)</sup> E. Harmsen, Archiv f. experim. Pathol. u. Pharmacol. **50**, 381 (1903).

das Gift wohl rascher ausscheiden. Doch ist diese Erklärung nicht zureichend, da sich nach Fühner<sup>1)</sup> entsprechende Differenzen auch am isolierten Froschherzen zeigen, Unterschiede, welche Honda<sup>2)</sup> zahlenmäßig für beide Froscharten im Winter und Sommer festgelegt hat. Vielleicht ist die Unwirksamkeit des Muscarins am Froschherzen während der Zeit der Geschlechtstätigkeit darauf zurückzuführen, daß während des Wachstums von Hoden und Ovarien Substanzen mit Muscarinwirkung im Blute kreisen. Dadurch würde dann, entsprechend den Beobachtungen von Straub, daß das Muscarin nur bei genügendem Konzentrationsgefäll wirksam ist, die Verminderung der Wirksamkeit sonst wirksamer Dosen verständlich werden. Aber hiervon abgesehen scheint für gute Muscarinwirkung ein guter Ernährungszustand der Tiere Bedingung zu sein. Interessant ist, daß auch am Skelettmuskel (s. d.) wie am Herzmuskel ähnliche Saisonschwankungen dem Muscarin gegenüber beobachtet worden sind.

Ob die erwähnte Angabe verschiedener Autoren zu Recht besteht, daß die Unwirksamkeit der Vagusreizung mit der Unempfindlichkeit gegenüber der Muscarinwirkung stets zusammenfällt, erscheint zweifelhaft. Jedenfalls fand Löwit<sup>3)</sup> in Versuchen an Temporarien, daß sein sonst gut wirksames Pilzmuscarin manches Mal keinen Stillstand hervorbrachte, trotzdem die elektrische Vagusreizung normalen Erfolg zeigte. Über das zuerst von Borisowitch beschriebene zeitweise Versagen der elektrischen Vagusreizung an Fröschen existieren zahlreiche Angaben. [Vgl. Löwit<sup>4)</sup>, Harnack und Hafemann<sup>5)</sup>, Hofmann<sup>6)</sup> Cori<sup>7)</sup>].

Aus Schmiedebergs<sup>8)</sup> eigener Untersuchung sei hier noch erwähnt, daß das Muscarin, nach Atropin gegeben, nicht vollkommen wirkungslos ist: Der Muscarinstillstand bleibt zwar aus, aber die Anzahl der Herzkontraktionen nimmt bedeutend ab. Später gegebene Atropindosen beschleunigen wieder den Herzschlag. Schon nach diesen Versuchen von Schmiedeberg ist zu erwarten, daß der Atropinblock des Herzens bei geeigneter Dosierung durch Muscarin durchbrochen werden kann, und es ist dies in der Tat späteren Untersuchern (Jordan<sup>9)</sup>, Straub<sup>10)</sup> gelungen.

Wie Schmiedeberg<sup>11)</sup> weiterhin zeigte, wird der Muscarinstillstand des Froschherzens auch durch andere Herzgifte aufgehoben, z. B. durch Veratrin. Boehm<sup>12)</sup>, welcher bald nach Schmiedeberg mit dessen eigenem Präparate Versuche anstellte, konnte den Herzstillstand außerdem durch Digitalin, Daturin, Hyoscinamin, Aconitin, Delphinin und Physostigmin aufheben. Noch viele andere, namentlich den Herzmuskel erregende Substanzen besitzen die gleiche Wirkung (vgl. unter „Antagonismen“), aber abgesehen von den dem Atropin nahestehenden Solanaceenalkaloiden erwies sich kein Produkt als dem Atropin in seiner Wirkung gleichwertig.

<sup>1)</sup> H. Fühner, Archiv f. experim. Pathol. u. Pharmakol. **61**, 284 (1909).

<sup>2)</sup> J. Honda, Archiv f. experim. Pathol. u. Pharmakol. **65**, 458 (1911).

<sup>3)</sup> M. Löwit, Archiv f. d. ges. Physiol. **28**, 319 (1882).

<sup>4)</sup> M. Löwit, Archiv f. d. ges. Physiol. **23**, 346 (1880).

<sup>5)</sup> E. Harnack u. W. Hafemann, Archiv f. experim. Pathol. u. Pharmakol. **17**, 179 (1883).

<sup>6)</sup> F. Hofmann, Archiv f. d. ges. Physiol. **60**, 160 (1895).

<sup>7)</sup> K. Cori, Arch. f. experim. Pathol. u. Pharmakol. **91**, 130 (1921).

<sup>8)</sup> Schmiedeberg u. Koppe, l. c. S. 31.

<sup>9)</sup> S. Jordan, Archiv f. experim. Pathol. u. Pharmakol. **8**, 17 (1878).

<sup>10)</sup> W. Straub, Archiv f. d. ges. Physiol. **119**, 149 (1907).

<sup>11)</sup> Schmiedeberg u. Koppe, l. c. S. 33.

<sup>12)</sup> R. Boehm, Studien über Herzgifte. Würzburg 1871. — Archiv f. d. ges. Physiol. **5**, 162 (1872).

Vaguslähmung am Froschherzen, dem Atropin ähnlich, macht nach v. Anrep auch das Cocain. Trotz seiner chemischen Verwandtschaft mit dem Atropin hebt es aber den Muscarinstillstand nicht auf (Durdufi<sup>1)</sup>), und Muscarin ist auch nach der Vaguslähmung durch Cocain noch wirksam, ebenso wie die Sinusreizung. Das Cocain schließt sich hiernach in seinem Verhalten dem Nicotin an, wenn es auch zweifelhaft erscheinen muß, ob beide denselben Angriffsort (Vagusganglien, „Zwischenstück“) am Herzen haben. Noch unwahrscheinlicher wie für das Cocain ist dies für das Curarin. (Vgl. hierzu Gaskell<sup>2)</sup>). Von verschiedenen Autoren angewandte Curaresorten lähmen den Herzvagus, eine Wirkung, welche nach Tillie<sup>3)</sup> auch dem reinen Curarin in großen Dosen zukommt. Das Muscarin bringt nun nach Löwit<sup>4)</sup> auch noch nach Curare den Herzstillstand hervor, und diese Beobachtung erscheint für die Beurteilung des Angriffsortes des Muscarins am Herzen wichtig. Interessant ist ferner die Wirkung des Pilocarpins. Schon Harnack und Meyer<sup>5)</sup> haben (1880) Vaguslähmung durch Pilocarpin beobachtet, nach welcher aber Sinusreizung und Muscarin noch wirksam waren. Auch konnte durch das Präparat dieser Autoren der Muscarinstillstand des Froschherzens nicht aufgehoben werden. Dieses Pilocarpin schloß sich also dem Nicotin in seiner Wirkung an, während sich die heute im Handel befindlichen Präparate anders verhalten: Sie heben nach Schmiedeberg<sup>6)</sup> den Muscarinstillstand auf und beeinträchtigen, wie Gaisböck<sup>7)</sup> fand, auch den Effekt der Sinusreizung. Selbst große Muscaringaben erwiesen sich nach Pilocarpin als unwirksam.

Sehr wichtig für die Beurteilung des Angriffsortes der Muscarinwirkung ist endlich die Vaguswirkung des Muscarins selbst. Schon Petri<sup>8)</sup> hatte gefunden, daß die Vagus- und Sinusreizung am Froschherzen unter Muscarinwirkung versagt. Da das Petriscche Präparat von Pilzmuscarin aber mit Muscaridin, wie erwähnt, verunreinigt war, so ist es fraglich, ob es sich bei dieser Beobachtung um eine Muscarinwirkung handelte. Löwit<sup>9)</sup> sah unter Verwendung von reinem Pilzmuscarin, daß Vagusreizung im Stadium der Muscarinverlangsamung Beschleunigung der Herzaktion bewirkt, daß der Vagus also gelähmt war und nur die in ihm verlaufenden Acceleransfasern reagierten. Weiterhin wurde die Vagusreizung unwirksam. Auch direkte Applikation des Giftes auf den freigelegten Vagus lähmte denselben. Gaskell<sup>10)</sup> als Erster beobachtete am Frosche Addition von Muscarinwirkung und Vagusreizung. In Cushnys<sup>11)</sup> Versuchen mit Pilzmuscarin zeigte sich die Vagusreizung so lange wirksam, als das Herz überhaupt schlug. Dabei gelangte das vergiftete Herz durch Vagusreizung leichter zum Stillstand als das normale. Unter Verwendung von Cholinmuscarin fand Jonescu<sup>12)</sup>, daß kleine Dosen die Anspruchsfähigkeit des Herzens für den hemmenden Vagusreiz steigern. Sobald aber die hemmende Muscarinwirkung auftrat, war der Vagus schon gelähmt. Deutliche Addition

<sup>1)</sup> G. N. Durdufi, Archiv f. experim. Pathol. u. Pharmacol. **25**, 446 (1889).

<sup>2)</sup> W. H. Gaskell, Beiträge zur Physiologie (C. Ludwig gewidmet). Leipzig 1887, S. 128.

<sup>3)</sup> J. Tillie, Archiv f. experim. Pathol. u. Pharmacol. **27**, 11 (1890).

<sup>4)</sup> M. Löwit, Archiv f. d. ges. Physiol. **28**, 328 (1882).

<sup>5)</sup> E. Harnack u. H. Meyer, Archiv f. experim. Pathol. u. Pharmacol. **12**, 376 (1880).

<sup>6)</sup> O. Schmiedeberg, Grundriß der Pharmakologie, 7. Aufl. Leipzig 1913, S. 193.

<sup>7)</sup> F. Gaisböck, Archiv f. experim. Pathol. u. Pharmacol. **66**, 403 (1911).

<sup>8)</sup> E. Petri, l. c. S. 13.

<sup>9)</sup> M. Löwit, Archiv f. d. ges. Physiol. **28**, 334 (1882).

<sup>10)</sup> W. H. Gaskell, Philos. Transact. of the Roy. Soc., Part III, 1882, p. 1015.

<sup>11)</sup> A. R. Cushny, Archiv f. experim. Pathol. u. Pharmacol. **31**, 447 (1893).

<sup>12)</sup> D. Jonescu, Archiv f. experim. Pathol. u. Pharmacol. **60**, 163 (1909).



der Muscarin- und Vaguswirkung, wie Gaskell und Cushny, konnte Jonescu demnach nicht feststellen, wohl wegen ungeeigneten Froschmaterials. Eine solche fand dagegen wiederum Honda<sup>1)</sup>, und zwar sowohl mit Fliegenpilz wie mit Cholinmuscarin. Die von früheren Autoren und zuletzt von Loewi<sup>2)</sup> beschriebene Vaguslähmung durch Muscarin, welche Honda gleichfalls fand, hält er für eine nicotinartige. Diese Annahme ist aber unzutreffend, denn nach Jonescu ist bei genügender Vergiftung mit Cholinmuscarin (wie nach Gaisböck mit Pilocarpin) die Sinusreizung unwirksam. Die Beobachtung, daß Muscarin die Empfindlichkeitsschwelle für die Vagusreizung steigert, hat auch Glur<sup>3)</sup> gemacht. In gleicher Weise wirken nach Durdufi<sup>4)</sup> aber auch Kalisalze und Kupfer, und wie Loewi<sup>5)</sup> später fand, auch das Chloralhydrat. Nach der Untersuchung von Huldshinsky<sup>6)</sup> addiert sich die diastolische Wirkung von Helleborein, welches auf die Außenfläche des Froschherzens gebracht wird, zur Wirkung von in das Herz verbrachtem Muscarin.

Schmiedeberg selbst hatte, wie erwähnt, gefunden, daß unter der Einwirkung von Pilzmuscarin der Vorhof früher zum Stillstand kommt, als der Ventrikel. Die gleiche Beobachtung machten Jordan und andere am Cholinmuscarin. Auch Cushny<sup>7)</sup> beschreibt Versuche, in denen die Vorhöfe zuerst die Tätigkeit einstellten, während Sinus und Kammer weiterschlugen. Bei sehr kleinen Muscarindosen kann es zu vorübergehendem Stillstand nur des Vorhofs kommen, während Sinus und Ventrikel weiterschlagen. Weiterhin machte Cushny aber Versuche am isolierten Herzen unter Verwendung des Apparates von Williams und der Klemme von Gaskell, in denen der Ventrikelstillstand vor demjenigen der Vorhöfe eintrat. Diese Reihenfolge, welche auch von Gaskell<sup>8)</sup> am isolierten, leer schlagenden Froschherzen, selbst beim Aufbringen von Muscarin auf Sinus und Vorhof allein, gesehen wurde, ist nicht die normale. Sie dürfte wohl auf die angewandte Versuchsanordnung (leer schlagendes Herz, Williams-Apparat) zurückzuführen sein.

Aus den Untersuchungen am isolierten Froschherzen von Bowditch, Luciani, Gaskell, Williams, Kobert, Durdufi, Cushny, Straub, Fühner, Honda, Fröhlich und Pick sei hier folgendes wiedergegeben:

Die nach Bowditch<sup>9)</sup> isolierte, nicht pulsierende Herzspitze zeigt unter der Einwirkung von Pilzmuscarin normale Anspruchsfähigkeit auf rhythmische

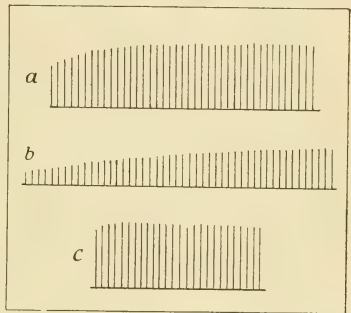


Abb. 3. Frosch. Isolierte Herzspitze. Rhythmische elektrische 4 Sekunden-Reizung. a) normal, b) nach Pilzmuscarin, c) nach Atropin. (Nach Bowditch.)

<sup>1)</sup> J. Honda, Archiv f. experim. Pathol. u. Pharmakol. **64**, 72 (1910).

<sup>2)</sup> O. Loewi, Archiv f. experim. Pathol. u. Pharmakol. **70**, 358 (1912).

<sup>3)</sup> W. Glur, Zeitschr. f. Biol. **52**, 509 (1909).

<sup>4)</sup> G. N. Durdufi, Archiv f. experim. Pathol. u. Pharmakol. **25**, 443 (1889).

<sup>5)</sup> O. Loewi, Archiv f. experim. Pathol. u. Pharmakol. **70**, 323 (1912).

<sup>6)</sup> K. Huldshinsky, Archiv f. experim. Pathol. u. Pharmakol. **58**, 419 (1908).

<sup>7)</sup> A. R. Cushny, Archiv f. experim. Pathol. u. Pharmakol. **31**, 437 (1893).

<sup>8)</sup> W. H. Gaskell, Philos. Transact. of the Roy. Soc., Part III, 1882, p. 993.

<sup>9)</sup> H. P. Bowditch, Berichte über die Verhandl. der Kgl. Sächs. Gesellsch. d. Wissenschaft. zu Leipzig, math.-physikal. Kl. **23**, 680 (1871).

elektrische Reizung, während die Leistungsfähigkeit vermindert ist. Dabei wird die sog. „Treppe“ stärker ausgeprägt, während sie durch Atropin, welches auch hier antagonistisch wirkt, vermindert wird. Abb. 3 zeigt die normale Treppe (a), ihre Vertiefung durch Muscarin (b) und ihr Verschwinden durch Atropin (c). Die Gifte wurden bei diesen Versuchen von Bowditch, in Kaninchenserum gelöst, durch eine in die Herzspitze eingebundene Kanüle appliziert.

Am isolierten Froschherzen, welches durch Vorhofsligatur die von Luciani<sup>1)</sup> zuerst beschriebenen „Perioden“ zeigt, wird diese Erscheinung durch kleine Muscarindosen dahin verändert, daß die Pulsgruppen verkürzt, die zwischen ihnen liegenden Pausen verlängert werden, während Atropin die Gruppen länger, die Pausen kürzer gestaltet.

Gaskell<sup>2)</sup> stellte an der isolierten, mit Kanüle versehenen Herzspitze fest, daß Muscarinsulfat (1 : 2000) das normal schlaffe Präparat nicht verändert, während Digitalin dasselbe tonisch kontrahiert. Muscarin, nachher angewandt, erweitert wieder. In der oben erwähnten Versuchsanordnung, am pulsierenden leer-schlagenden Herzen, hat Gaskell Muscarin auf die verschiedenen Herz-  
abteilungen isoliert einwirken lassen und dabei folgendes festgestellt: Auf Sinus und Vorhof appliziert, schwächt das Gift die Vorhofkontraktionen ab und verlangsamt die Frequenz von Vorhof- und Ventrikelpuls. Am Ventrikel kann dabei Halbrhythmus („partieller Herzblock“) und Stillstand auftreten. Auf den Ventrikel allein gebracht, schwächt es die Kontraktion ab, ohne anfängliche Frequenzänderung. Schließlich kann aber auch hier Frequenzhalbierung zustande kommen.

Aus den im Schmiedebergschen Institute angestellten Versuchen von Williams<sup>3)</sup>, Kobert<sup>4)</sup>, Durdafi<sup>5)</sup> und Cushny<sup>6)</sup> am nach Williams hergestellten Herzpräparat sind die nachstehenden Ergebnisse hervorzuheben: Am isolierten Froschherzen läßt sich unter diesen Bedingungen mit der Frequenzabnahme anfänglich eine Zunahme des Pulsvolumens (bestimmt durch Abwägen der ausgeworfenen Blutmenge) feststellen, wobei der mittlere Blutdruck, ähnlich wie bei Helleborein, ansteigt (Williams). Die Volumzunahme ist nach Durdafi aber nicht allein abhängig von der Frequenzabnahme und der damit einhergehenden besseren Füllung des Herzens, denn sie zeigt sich auch in einer Mischung von Muscarin und Atropin. Sie ist darum teilweise auf eine Veränderung des Herzmuskels durch das Muscarin zurückzuführen. Die „absolute Kraft“ (Dreser) des Muscarinherzens ist beträchtlich vermindert, seine „optimale Belastung“ liegt niedriger als normal. Neben der Abnahme der Frequenz bewirkt das Muscarin weiterhin Abschwächung der Kontraktionen und Verminderung der Fähigkeit, Impulse von den oberen Herzteilen zum Ventrikel herabzuleiten (Cushny in Übereinstimmung mit Gaskell).

Am isolierten Froschherzen, in welches von einer Aorta aus eine Glaskanüle in den Ventrikel eingeführt war, sind von Straub<sup>7)</sup> und von

<sup>1)</sup> L. Luciani, Berichte über die Verhandl. der Kgl. Sächs. Gesellsch. d. Wissensch. zu Leipzig, math.-physikal. Kl. **25**, 90 (1873).

<sup>2)</sup> W. H. Gaskell, Journ. of Physiol. **3**, 59 (1880/82).

<sup>3)</sup> F. Williams, Archiv f. experim. Pathol. u. Pharmacol. **13**, 10 (1881).

<sup>4)</sup> R. Kobert, Archiv f. experim. Pathol. u. Pharmacol. **20**, 98 (1886); ferner Karkowski, Arch. intern. de Pharmacodyn. **15**, 96 (1905).

<sup>5)</sup> G. N. Durdafi, Archiv f. experim. Pathol. u. Pharmacol. **25**, 449 (1889).

<sup>6)</sup> A. R. Cushny, Archiv f. experim. Pathol. u. Pharmacol. **31**, 447 (1893).

<sup>7)</sup> W. Straub, Archiv f. d. ges. Physiol. **119**, 140 (1907).

Fühner<sup>1)</sup> Versuche angestellt worden. Abb. 4 zeigt an einem solchen Herzpräparat die Wirkung von Cholinmuscarin. Nach geringer Abnahme der Hubhöhe und Frequenz steht das Herz diastolisch still. Zugabe von Atropin beseitigt den Stillstand. Aber nicht allein durch Atropin, sondern schon durch Auswaschen mit Ringerlösung kann der Muscarinstillstand nach Straub vollkommen beseitigt werden, ein Umstand, welchen Fühner zur quantitativen Bestimmung von Muscarinlösungen verwertete. Ein kräftiges Froschherz, das nach jeder neuen Muscarinvergiftung wieder ausgewaschen wird, erträgt bis zu 20 solcher Vergiftungen, wodurch es ermöglicht wird, die Konzentration einer Lösung unbekannten Gehaltes durch Vergleichung mit einer bekannten festzustellen. Am mit 1 ccm Flüssigkeit pulsierenden, empfindlichen Esculentenherzen hat die Konzentration 1 : 100 000 Cholinmuscarin noch negativ-inotrope Wirkung. Stillstand wird durch Lösungen 1 : 75 000 bis 1 : 50 000 herbeigeführt. Am Williamsapparat sind die entsprechenden Konzentrationen für

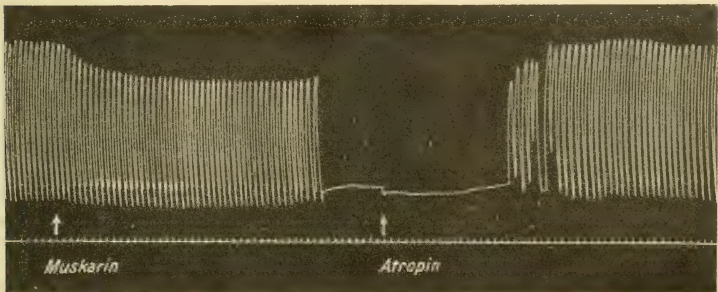


Abb. 4. *Rana esculenta*. Isoliertes Herz. Wirkung von Cholinmuscarin und Atropin. Zeit = Sekunden. (Nach Straub.)

die isolierten Herzen beider Froscharten für Pilzmuscarin und Cholinmuscarin von Honda<sup>2)</sup> bestimmt worden.

Am isolierten Froschherzen an Straubs Kanüle prüften Fröhlich und Pick<sup>3)</sup> den Erfolg der Stanniusligaturen nach Vergiftung mit Cholinmuscarin. Sie fanden, daß eine Muscarinmenge, welche ausreicht, das Gesamt-herz diastolisch still zu stellen, am (durch Anlegung einer Ligatur in der Atrio-ventrikularfurche) automatisch schlagenden Ventrikel diese Wirkung nicht besitzt; daß ferner am Herzen, das durch Muscarin stillgelegt ist, nach Anlegung der ersten Stanniusligatur am Venensinus der Ventrikel spontan zu schlagen beginnt. Sie ziehen aus ihren Versuchen den Schluß, ähnlich wie dies in älteren entsprechenden Versuchen am Warmblüterherzen (s. d.) geschah, daß der Muscarinstillstand des Herzens unabhängig von der Muskulatur des Ventrikels erfolgt und daß sich damit „auch die Anschauung mancher Autoren (Gaskell, Rhodius und Straub) über die myogene Natur der Muscarinwirkung erledigen“. In Wirklichkeit scheinen Sinus und Vorhof lediglich

<sup>1)</sup> H. Fühner, Archiv f. experim. Pathol. u. Pharmakol. **59**, 179 (1908); **61**, 284 (1909).

<sup>2)</sup> J. Honda, Archiv f. experim. Pathol. u. Pharmakol. **65**, 459 (1911).

<sup>3)</sup> A. Fröhlich und E. Pick, Archiv f. experim. Pathol. u. Pharmakol. **84**, 250 u. 267 (1918).



empfindlicher gegenüber der Muscarineinwirkung zu sein, als der Ventrikel, denn in Muscarinlösung eingehängte rhythmisch tätige Streifen des Froschventrikels zeigen nach Fühner<sup>1)</sup> in durchaus charakteristischer Weise die hemmende Wirkung des Giftes, die durch Atropin beseitigt wird.

Eine genauere Analyse der Wirkung des Muscarins am Froschherzen in situ verdanken wir Rhodius und Straub<sup>2)</sup>. Nach diesen beobachtet man am ganzen Frosche bei subcutaner Vergiftung mit Cholinmuscarin oder Fliegenpilzextrakt: Verlangsamung der Schlagfolge (negativ-chronotrope Wirkung) des Herzens und dauernde Verminderung der Hubhöhen (negativ-inotrope Wirkung). Bei Beginn der Vergiftung zeigt sich manchmal Frequenzabnahme unter Vergrößerung der Hubhöhen, dagegen nur selten Konstanz der Frequenz mit kontinuierlicher Verminderung der Hubhöhen. Die früher von Alison<sup>3)</sup> und auch von Schiff<sup>4)</sup> erwähnte anfängliche Frequenzzunahme konnten Rhodius und Straub ebensowenig wie Cushny<sup>5)</sup> finden. Die Muscarinwirkung greift demnach in erster Linie an zwei Prozessen der normalen Herztätigkeit an: der Erregung der Kontraktionsreize, der normalen Reizbildung, und dem Reizerfolg, der Kontraktion. Die beiden Wirkungen können isoliert und kombiniert auftreten. Im Muscarinzustand ist, wie schon Walther<sup>6)</sup> fand, die elektrische Reizbarkeit von Ventrikel und Vorhof verändert. Sie zeigen Verkürzung der refraktären Periode und die Fähigkeit zu Superpositionen und Tetanus. Dieser Tetanus ist aber nach Rhodius und Straub einfach eine „Treppe“. Unter der Muscarinwirkung geraten die Erfolgsorgane der spontanen Herzreize unter Treppenbedingungen. Negativ-dromotrope Wirkung — Störung der Reizleitung vom Sinus zum Ventrikel — ist bei der Besprechung der Resultate von Gaskell und von Cushny am isolierten Herzen erwähnt. Sie wurde von Rhodius und Straub auch am Herzen in situ festgestellt. Eine bathmotrope Wirkung am Froschherzen besitzt das Muscarin nach Bowditch und nach Bornstein<sup>7)</sup> im allgemeinen nicht. Rhodius und Straub hatten zwar aus ihren Versuchen eine Steigerung der Anspruchsfähigkeit, der „allgemeinen Reizbarkeit“, des Ventrikelmuskels erschlossen, doch scheint eine solche nicht regelmäßig vorzukommen. Vollständige Unerregbarkeit des Ventrikels auf elektrische Reizung hat Löwit<sup>8)</sup> beobachtet; auch die mechanische Reizbarkeit geht nach Kobert<sup>9)</sup> und nach Honda<sup>10)</sup> bei längerem diastolischen Stillstand verloren. Atropin hebt diese Wirkung auf.

Den Aktionsstrom des Froschherzens unter Muscarinwirkung hat Straub<sup>11)</sup> elektrographisch untersucht in folgender Versuchsanordnung: Vom in situ belassenen Herzen wurde von der Ventrikeloberfläche in der Weise abgeleitet, daß die eine Fadenelektrode das Muscarin, die andere Kochsalzlösung trägt. Dabei entwickelt sich ein Muscarinzustand, wie er in Abb. 5 schematisiert wiedergegeben ist. Die Wirkung wird von Cholinmuscarin noch in Verdünnung

<sup>1)</sup> H. Fühner, Nicht veröffentlichte Versuche vom Jahre 1917.

<sup>2)</sup> R. Rhodius u. W. Straub, Archiv f. d. ges. Physiol. **110**, 492 (1905).

<sup>3)</sup> A. Alison, Compt. rend. de l'Acad. des Sc. **82**, 669 (1876).

<sup>4)</sup> M. Schiff, Centralbl. f. d. med. Wissensch. **14**, 904 (1876).

<sup>5)</sup> A. R. Cushny, Archiv f. experim. Pathol. u. Pharmacol. **31**, 448 (1893).

<sup>6)</sup> A. Walther, Archiv f. d. ges. Physiol. **78**, 603 (1899). — Vgl. dazu auch D. Jönescu, l. c. S. 164. — W. Trendelenburg, Archiv f. d. ges. Physiol. **144**, 39 (1912). — H. E. Hering, ibidem **148**, 616, Anmerk. (1912).

<sup>7)</sup> A. Bornstein, Archiv f. (Anat. u.) Physiol. 1906, Suppl. 349; 1909, S. 107.

<sup>8)</sup> M. Löwit, Archiv f. d. ges. Physiol. **28**, 320 (1882).

<sup>9)</sup> R. Kobert, Archiv f. experim. Pathol. u. Pharmacol. **20**, 113 (1886).

<sup>10)</sup> J. Honda, Archiv f. experim. Pathol. u. Pharmacol. **64**, 83 (1910).

<sup>11)</sup> W. Straub, Centralbl. f. Physiol. **26**, 990 (1912).

1 : 50 000 erzielt und wird im Gegensatz zur ähnlichen Kaliwirkung durch Atropinantagonistisch beeinflusst. Atropin allein, ohne Muscarin, hat genau die entgegengesetzte elektrische Wirkung am Herzen, wie dieses. Die Veränderung des Elektrogramms unter Einwirkung des Cholinmuscarins auf den Sinus allein ist von Samojloff<sup>1)</sup> untersucht und als identisch mit der Vaguswirkung gefunden worden. Den Verlauf der Aktionsströme am durch Muscarin stillgestellten Froschherzen haben Trendelenburg<sup>2)</sup>, Klewitz<sup>3)</sup> u. a. am Saitengalvanometer verfolgt.

Angriffsort und Wirkungsmechanismus. Die weitgehende Ähnlichkeit von Muscarin- und Vaguswirkung am Froschherzen hatte Schmiedeberg, wie erwähnt, veranlaßt, als Angriffsort des Giftes die herzhemmenden Vagusapparate anzunehmen. Die anfängliche Ansicht von Schmiedeberg<sup>4)</sup> und seinen Schülern<sup>5)</sup>, daß das Gift an mit dem Vagus in Verbindung stehenden Ganglienzellen, deren motorische Funktion übrigens zweifelhaft ist (His und Romberg<sup>6)</sup>, Krehl und Romberg<sup>7)</sup>, angreife, dürfte heute wohl auch von diesen verlassen sein. Die Versuche von Kobert<sup>8)</sup> am in Stücke geschnittenen Froschherzen, welche diese

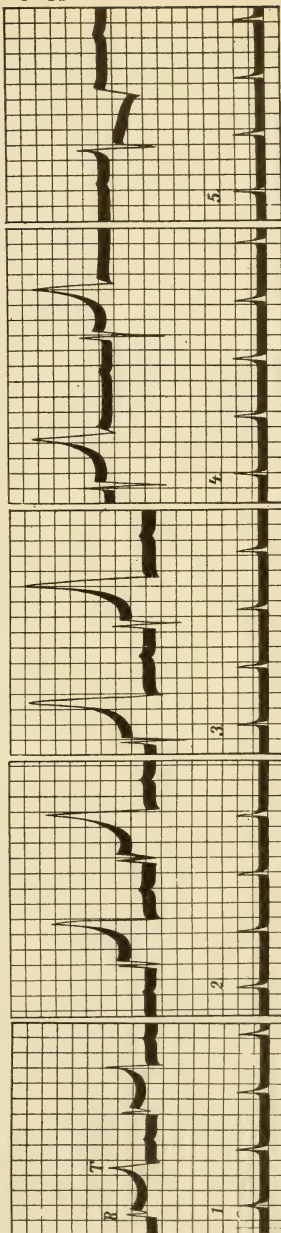


Abb. 5. Rana esculenta. Elektrogramm des Herzens in situ. Wirkung von Cholinmuscarin (1 : 20 000) und Atropin (1 : 1 000 000). 1. Beginn der Muscarinwirkung; Das Verbindungsstück R-T rückt nach oben. — 2. 3. Maximum der Muscarinwirkung. — 4. 25 Minuten nach Atropinisierung. — 5. Endzustand. Die Muscarinwirkung ist etwas überkompensiert. Das Tieferücken des Verbindungsstückes zeigt überschüssiges Atropin an. Zeit =  $\frac{1}{5}$  Sekunden. (Nach Straub.)

<sup>1)</sup> A. Samojloff, Centralbl. f. Physiol. **27**, 7 (1913). — Vgl. dazu: G. R. Mines, Journ. of Pharmacol. and exp. Therap. **5**, 425 (1914).

<sup>2)</sup> W. Trendelenburg, Arch. f. d. ges. Physiol. **144**, 47 (1912).

<sup>3)</sup> F. Klewitz, Zeitschr. f. Biologie **67**, 279 (1917).

<sup>4)</sup> O. Schmiedeberg, Berichte über die Verhandl. der Kgl. Sächs. Gesellsch. d. Wissensch. zu Leipzig, math.-physikal. Kl. **22**, 134 (1870).

<sup>5)</sup> E. Harnack, Die Bedeutung pharmakologischer Tatsachen für die Physiologie des Froschherzens. Halle 1881.

<sup>6)</sup> W. His u. E. Romberg, Fortschritte d. Med. **8**, 374 (1890).

<sup>7)</sup> L. Krehl u. E. Romberg, Archiv f. experim. Pathol. u. Pharmacol. **30**, 49 (1892).

<sup>8)</sup> R. Kobert, Archiv f. experim. Pathol. u. Pharmacol. **20**, 96 (1886).

Ansicht zu stützen suchten, sind durch Versuche von Gaskell und Cushny am Frosch- und Schildkrötenherzen (s. d.), von Krehl und Romberg am Säugerherzen (s. d.) als widerlegt zu betrachten. Es handelt sich also nur noch darum, zu entscheiden, ob die Muscarinwirkung an den Vagusenden oder an der Muskulatur selbst angreift. Daß diese Frage durch Degenerationsversuche nicht entschieden werden kann, da nach Vagusdurchschneidung die postganglionäre Nervenstrecke im Herzen erhalten bleibt, ist früher schon hervorgehoben worden. Um den Stand der Dinge klarer hervortreten zu lassen, soll hier eine vergleichende Zusammenstellung der Wirkungen von Vagusreizung und Muscarin Platz finden:

Es könnte zunächst als Argument gegen die „Vagustheorie“ der Muscarinwirkung erscheinen, daß durch elektrische Vagusreizung am Froschherzen kein stundenlangér Stillstand zu erzielen ist, wie durch Muscarin. Allein schon Schmiedeberg<sup>1)</sup> hat in seiner ersten Publikation angeführt, daß es Meyer durch Sinusreizung gelang, eine entsprechende Wirkung hervorzurufen. Wie bei der Muscarinvergiftung, beobachtet man auch bei der elektrischen Vagusreizung am Froschherzen wechselnde, bald negativ-inotrope, bald negativ-chronotrope Wirkung. Im allgemeinen zeigt sich dabei nach Hofmann<sup>2)</sup> als Regel, daß schwache Vagusreizung negativ-inotrope, starke negativ-chronotrope Wirkung oder beides besitzt. Sinusreizung am Froschherzen kann gleichfalls in derselben Weise sich äußern. Als inverse Vaguswirkung kommt es, wie entsprechend unter Muscarineinwirkung, vor, daß elektrische Reizung Beschleunigung des Herzschlages und Verstärkung der Kontraktionen bewirkt. In diesem Falle dürfte es sich um pathologische Vaguslähmung und Reizung der Acceleransfasern handeln. Nach Löwit<sup>3)</sup>, Kobert<sup>4)</sup> und Honda<sup>5)</sup> kann das Herz durch Muscarin unerregbar gegenüber elektrischer und mechanischer Reizung werden. Aber auch diese Erscheinung läßt sich, wie Schiff (1850) und Eckhard<sup>6)</sup> feststellten, durch elektrische Vagusreizung hervorbringen. Sehr charakteristisch gestaltet sich nach Samojloff<sup>7)</sup> unter Vagusreizung das Elektrogramm des Froschherzens. Doch genau dieselbe Veränderung der Kurven konnte durch Applikation von Muscarin auf den Sinus des Herzens erzielt werden. Durchaus verschieden voneinander sind dagegen nach Rhodius und Straub<sup>8)</sup> die Kurven, welche bei gleichzeitiger Vagusreizung die elektrische Reizung des Herzmuskels ergibt von den unter Muscarinwirkung gewonnenen Kurven: Am unvergifteten Herzen erhält man normale, typische Vaguskurven, am Muscarinherzen dagegen Treppenkurven mit ihren charakteristischen Merkmalen<sup>9)</sup>. Da, wie früher erwähnt, die Bowditchsche Treppe des Froschherzens durch Atropin aufgehoben wird, so schloß Gaskell<sup>10)</sup>, daß sie mit einer Vaguswirkung auf den Ventrikel zusammenhängt. Allein einmal ist die Form der Kurven, wie gesagt, in beiden Fällen verschieden, und dann läßt sich das Treppenphänomen nach McQueen<sup>11)</sup> auch bei Selachiern beobachten,

<sup>1)</sup> Schmiedeberg u. Koppe, l. c. S. 29.

<sup>2)</sup> F. Hofmann, Archiv f. d. ges. Physiol. **60**, 161 (1895).

<sup>3)</sup> M. Löwit, Archiv f. d. ges. Physiol. **28**, 320 (1882).

<sup>4)</sup> R. Kobert, Archiv f. experim. Pathol. u. Pharmakol. **20**, 113 (1886).

<sup>5)</sup> J. Honda, Archiv f. experim. Pathol. u. Pharmakol. **64**, 83 (1910).

<sup>6)</sup> C. Eckhard, Beiträge z. Anat. u. Physiol. **10**, 23 (Gießen 1883).

<sup>7)</sup> A. Samojloff, Centralbl. f. Physiol. **27**, 7 (1913).

<sup>8)</sup> R. Rhodius u. W. Straub, Archiv f. d. ges. Physiol. **110**, 509 (1905).

<sup>9)</sup> Vgl. dagegen: H. Raaflaub, Zeitschr. f. Biologie **63**, 516 (1914).

<sup>10)</sup> W. H. Gaskell in Schäfers Text-book of Physiol., London **2**, 214 u. 515.

<sup>11)</sup> J. M. MacQueen, Beitr. z. Physiol. (C. Ludwig gewidmet). Leipzig 1887, S. 42.



wo es durch Atropin nicht aufgehoben wird, so daß die Ansicht Gaskells widerlegt ist. Bemerkt sei hier, daß nach Walther<sup>1)</sup> Vorhof und Ventrikel nur dann unter Treppenbedingungen gelangen, wenn das Gift direkt auf sie einwirkt. Applikation von Muscarin auf den Sinus allein hemmt nur die Kontraktionen. Mag darum, nach den bisher erwähnten Befunden, die negativ-chronotrope Wirkung des Muscarins mit ihrem Hauptangriffsort im Sinusgebiet vielleicht auf Vagusreizung zurückzuführen sein — bewiesen ist dies aber keineswegs —, die negativ-inotrope Wirkung ist sicherlich myogener Natur.

Da schwächere Grade der Muscarinwirkung sich am Froschherzen zur Vagusreizung addieren, so könnte man hierin eine Stütze zugunsten der Vagustheorie erblicken. Aber dem steht entgegen, daß auch Gifte mit bestimmt muskulärer Wirkung, wie Kalisalze und Kupfer, sich nach Durdufi<sup>2)</sup> ebenso verhalten wie das Muscarin. Ganz unvereinbar mit einem nervösen Angriffsort ist der Befund von Jonescu<sup>3)</sup>, daß vollständige Lähmung des nervösen Hemmungsapparates (Versagen auch der Sinusreizung!) durch Muscarin neben typischer Giftwirkung am Herzen (Frequenzabnahme) vorkommen kann, und zwar durch spezifisch wirkende kleine Dosen. Auch für die Muscarinwirkung nach Curare, welches nach Gaskell<sup>4)</sup> die letzten Nervenenden im Herzen lähmt, dürfte nur die Annahme eines muskulären Angriffsortes eine befriedigende Erklärung geben. Eine direkte Muskelwirkung des Muscarins, und zwar wieder kleinster Dosen, ergibt sich aus den Versuchen von Straub<sup>5)</sup> über die Aktionsströme am Herzen unter der Giftwirkung. Es muß hier jedoch betont werden, daß es heute unmöglich erscheint, zu entscheiden, ob der Angriffsort des Muscarins, wie auch anderer Gifte, am Herzen ein rein muskulärer oder nervöser ist, da die ganze Muskulatur des Herzens von einem dichten Netze von Nerven durchsetzt ist, die beide voneinander nicht getrennt werden können. Beantworten läßt sich nur die Frage, ob charakteristische Muscarinwirkung am Herzen auftreten kann, unabhängig vom nervösen Hemmungsapparat desselben, und dies ist bestimmt zu bejahen. Bemerkt sei noch, daß sich bisher am Froschherzen keine qualitativen Unterschiede in der Wirkung von Pilz- und Cholinmuscarin ergeben haben.

Große Muscarinmengen besitzen wohl auch herzmuskellähmende Wirkung. Beim Muscarinstillstand des Herzens, hervorgebracht durch kleine Giftdosen, handelt es sich aber, wie dies Schmiedeberg von Anfang an betont hat, entgegen den Ansichten von Luchsinger<sup>6)</sup>, Gaskell<sup>7)</sup>, Löwit<sup>8)</sup> und Klug<sup>9)</sup> nicht um eine Lähmung, sondern um einen Erregungsvorgang, wobei wir heute mit Straub<sup>10)</sup> annehmen müssen, daß das Gift selbst als Reiz am Herzen wirkt und seine Kontraktionen hemmt, analog der Vaguswirkung, nur mit seinem Angriffsort im Erfolgsorgan selbst. Es dürfte sich hier beim Muscarin um eine Wirkung handeln, wie sie sich Schmiedeberg<sup>11)</sup> für

<sup>1)</sup> A. Walther, Archiv f. d. ges. Physiol. **78**, 615 (1899).

<sup>2)</sup> G. N. Durdufi, Archiv f. experim. Pathol. u. Pharmakol. **25**, 443 (1889).

<sup>3)</sup> D. Jonescu, Archiv f. experim. Pathol. u. Pharmakol. **60**, 157 (1909).

<sup>4)</sup> W. H. Gaskell, Beitr. zur Physiol. (C. Ludwig gewidmet). Leipzig 1887, S. 128.

<sup>5)</sup> W. Straub, Centralbl. f. Physiol. **26**, 990 (1912).

<sup>6)</sup> Vgl. A. Glaue, Zur Kenntnis der Hemmungsmechanismen des Herzens. Diss. S. 36, Bern 1884.

<sup>7)</sup> W. H. Gaskell, Journ. of Physiol. **8**, 408 (1887).

<sup>8)</sup> M. Löwit, Archiv f. d. ges. Physiol. **28**, 336 (1882).

<sup>9)</sup> F. Klug u. F. Högyes, Archiv f. (Anat. u.) Physiol. 1882, S. 45.

<sup>10)</sup> W. Straub, Centralbl. f. Physiol. **19**, 302 (1905); Archiv f. d. ges. Physiol. **119**, 150 (1907).

<sup>11)</sup> O. Schmiedeberg, Archiv f. (Anat. u.) Physiol. 1910, S. 178.

die Digitalinwirkung bei extrakardialer Applikation vorstellt, um eine Einwirkung direkt „auf die an der Hemmung beteiligte Muskulatur“. Als Reiz wirksam ist das Muscarin aber nur, solange es in das Gewebe eindringt. Wenn dabei das Konzentrations- (Potential-) Gefälle Herzkumen-Muskulatur zu gering geworden ist, beginnt das Organ wieder zu schlagen. Dies konnte Straub besonders gut in seinen Versuchen am isolierten Herzen von *Aplysia* (s. d.) zeigen, aber im Prinzip auch am Froschherzen bestätigen. Als Endzustand kann sich ergeben, daß die ganze in das Herz verbrachte Giftmenge im trotzdem schlagenden Herzmuskel gespeichert, die Speisungsflüssigkeit giftfrei ist. Entscheidend bei dem ganzen Vorgang ist nach Straubs<sup>1)</sup> neueren Untersuchungen die Zellmembran, die das Gift in die Zelle eindringen läßt und dabei in spezifischer Weise deformiert wird. Atropin vermindert die Geschwindigkeit des Eindringens in den Herzmuskel. „Es bringt die Zellmembran in einen Zustand, in dem sie Muscarin nur mit einer Langsamkeit durchläßt, die keine Wirkung an der Funktion mehr zuläßt.“ Auf Grund dieses Wirkungsmechanismus erklärt sich nicht nur, daß der Muscarinstillstand spontan vorübergehen kann, sondern es wird daraus auch verständlich, wie derselbe bei schlechter Resorption subkutan gegebenen Giftes an kranken Fröschen oder an Tieren, welche durch Äther oder Curarin immobilisiert sind, nicht zustande kommt: Der Eintritt der Muscarinwirkung ist an ein gewisses Optimum der Resorptionsgeschwindigkeit geknüpft (Rhodius und Straub). So kommt Muscarinstillstand nach Lang<sup>2)</sup> auch nicht zustande, wenn man Frösche in starke Cholinmuscarinlösungen eintaucht: das Gift wird zwar resorbiert und äußert seine Wirkung in Verminderung der Pulsfrequenz, aber zur Auslösung maximaler Wirkung dringt es zu langsam durch die Froshhaut hindurch.

Kröte. Wie am Froschherzen, versagt auch am Krötenherzen nach Hofmeister<sup>3)</sup> manches Mal die Vagusreizung. Ob am Krötenherzen ebenso die Muscarinwirkung in ihrem Erfolg schwankend ist, scheint nicht festgestellt zu sein. Im allgemeinen soll das Herz der für viele Gifte unempfindlichen Kröten auch dem Muscarin gegenüber widerstandsfähiger sein als das des Frosches. Jedenfalls fanden dies Gaskell<sup>4)</sup> und später auch Heuser<sup>5)</sup> in ihren Versuchen. Honda<sup>6)</sup> hingegen sah bei seinen in Japan angestellten vergleichenden Versuchen keinen nennenswerten Unterschied zwischen Fröschen und Kröten. Wenn ein solcher zugunsten der Kröten vorhanden sein sollte, so gilt dies nach Fühner<sup>7)</sup> jedenfalls nur für das Herz in situ, namentlich bei subcutaner Applikation des Giftes. Das isolierte Herz der Kröte zeigt nach letzterem Autor mindestens dieselbe Empfindlichkeit dem Muscarin gegenüber wie das Froschherz.

Reptilien. Schildkröte. Eingehende Untersuchungen über die Wirkung des Muscarins am Herzen der Schildkröte sind von Gaskell<sup>8)</sup> angestellt worden. Die Ergebnisse decken sich in den pharmakologisch interessierenden Punkten mit denen am Froschherzen, und es sei hier nur folgendes daraus erwähnt: Es läßt sich von der Schildkröte ein Präparat herstellen, bei dem Vorhof und Ventrikel zusammen isoliert sind und mit dem Sinus und dem übrigen Körper

<sup>1)</sup> W. Straub, Verhandl. d. Gesellsch. deutsch. Naturf. u. Ärzte 1912, S. 211.

<sup>2)</sup> E. Lang, Archiv f. exp. Path. u. Pharmacol. **84**, 21 (1918).

<sup>3)</sup> F. Hofmeister, Archiv f. d. ges. Physiol. **44**, 414 (1889).

<sup>4)</sup> W. H. Gaskell, Philos. Transact. of the Roy. Soc., Part III, 1882, p. 1026 Anm.

<sup>5)</sup> O. Heuser, Arch. intern. de Pharmacodyn. et de Thér. **10**, 491 (1902).

<sup>6)</sup> J. Honda, Arch. intern. de Pharmacodyn. et de Thér. **9**, 434 (1901).

<sup>7)</sup> H. Fühner, Archiv f. experim. Pathol. u. Pharmacol. **59**, 180 (1908).

<sup>8)</sup> W. H. Gaskell, Beiträge zur Physiologie (C. Ludwig gewidmet), Leipzig 1887, S. 114; Journ. of Physiol. **3**, 369 (1880/82); **4**, 111 (1884); **8**, 404 (1887).

nur durch den „Coronarnerv“ in Verbindung stehen. Vagusreizung am Halse des Tieres bewirkt elektrische Stromschwankung im Herzen, während reines Pilzmuscarin (Schmiedeberg'sches Präparat) keine entsprechende Wirkung zeigt. Muscarinwirkung und Vagusreizung sind also nicht identisch. Kleine Dosen Muscarin wirken nur auf die rhythmisch sich kontrahierende Muskulatur, in erster Linie des Sinus; größere Dosen äußern ihre Wirkung auch am Vagus, welcher schließlich gelähmt wird. Am Froschherzen hatte Kobert<sup>1)</sup> gefunden, daß das Muscarin nur spontan pulsierende Stücke aus dem Sinus zum Stillstand bringt, der durch Atropin aufgehoben wird. Stücke aus der Atrioventrikulargrenze oder der isolierte Ventrikel großer Kaulquappen zeigten diesen Antagonismus nicht. Am genannten Schildkrötenpräparate Gaskells, bei dem Vorhof und Ventrikel automatisch schlugen, bewirkten geringe Mengen Pilzmuscarin typischen Stillstand, der durch Atropin unterbrochen wurde. Die Wirkung von Cholinmuscarin hat neuerdings Fleischhauer<sup>2)</sup> am Schildkrötenherzen geprüft. In Übereinstimmung mit den Untersuchungen am Froschherzen fand er Addition von Vagusreizung und kleinen Muscarindosen, während bei größeren Gaben, welche die Herzfrequenz ausgesprochen verlangsamten, der Erfolg der Vagusreizung abnahm. Auf eine Besonderheit des Schildkrötenherzens soll hier noch kurz eingegangen werden. Neben den Pulsationen zeigen nach Fano<sup>3)</sup> und seinen Schülern (Sciolla, Bottazzi) namentlich die Atrien des Schildkrötenherzens langsam verlaufende rhythmische Tonusschwankungen. Durch Muscarin sollen dieselben fördernd, durch Atropin hemmend beeinflusst werden. Nach Rosenzweig<sup>4)</sup> kommt diese Erscheinung aber nur am absterbenden Herzen vor.

An Eidechsen hat Mac Lean<sup>5)</sup> vergleichende Versuche mit Muscarin und Vagusreizung angestellt. Auch bei diesen Tieren fällt eine Abnahme der Wirkung von Vagusreizbarkeit und Muscarin mit der Periode der Geschlechtstätigkeit wie bei Aal, Frosch und Salamander zusammen.

Warmblüter. Auch die Untersuchungen am Warmblüterherzen ergaben, den Froschversuchen gegenüber, nichts prinzipiell Neues. Die Resultate stellen Bestätigungen der früher erwähnten dar. Die erste Angabe in der Literatur über Addition von Muscarinwirkung und Vagusreizung rührt von Schiff<sup>6)</sup> her, welcher Versuche mit Pilzmuscarin an Säugetieren anstellte und fand, daß Vagusreizung unter dem Einfluß des Muscarins Herzstillstand bei sehr geringer Stromstärke hervorruft. Dieselbe Beobachtung an Kaninchen und Katzen machte Schott<sup>7)</sup> mit beiden Muscarinen. Aber auch am Säugetierherzen verhält sich in dieser Hinsicht nach Fleischhauer<sup>8)</sup> Kaliumchlorid ebenso wie Muscarin. Mit einem durch v. Basch hergestellten Pilzmuscarin fand Weinzwieg<sup>9)</sup> vollkommenes Versagen der Vagusreizung am Hunde im Stadium der Pulsverlangsamung des Herzens durch das Gift. Diesen Befund konnten Rothberger und Winterberg<sup>10)</sup> an derselben Tierart mit Fliegenpilz-

<sup>1)</sup> R. Kobert, Archiv f. experim. Pathol. u. Pharmakol. **20**, 97 (1886).

<sup>2)</sup> K. Fleischhauer, Zeitschr. f. Biol. **59**, 262 (1912).

<sup>3)</sup> G. Fano, Beiträge zur Physiologie (C. Ludwig gewidmet), Leipzig 1887, S. 287; Arch. ital. de Biol. **9**, 64 (1888).

<sup>4)</sup> E. Rosenzweig, Archiv f. (Anat. u.) Physiol. 1903, Suppl. S. 200.

<sup>5)</sup> Mc Lean, Biochemical Journ. **3**, 1 (1908).

<sup>6)</sup> M. Schiff, Centralbl. f. d. med. Wissensch. **14**, 904 (1876).

<sup>7)</sup> E. Schott, Archiv f. experim. Pathol. u. Pharmakol. **65**, 239 (1911).

<sup>8)</sup> K. Fleischhauer, l. c. S. 277.

<sup>9)</sup> E. Weinzwieg, Archiv f. (Anat. u.) Physiol. 1882, S. 527.

<sup>10)</sup> C. J. Rothberger u. H. Winterberg, Archiv f. d. ges. Physiol. **132**, 234 (1910).



extrakt bestätigen, wobei sie sahen, daß die unterbrochene Vaguswirkung nach einiger Zeit wieder voll wirksam wurde. Dabei stellten sie fest, daß zur Zeit der Unerregbarkeit des Vagus Kammerautomatie besteht, und daß die Vagi in dem Moment wieder wirksam werden, in dem die Vorhöfe von neuem die Führung des Herzschlages übernehmen. Die Vaguslähmung am Hunde durch Muscarin wäre also nur eine scheinbare, da bekanntlich die Vagusreizung bei automatisch schlagender Kammer unwirksam ist. Nach Loewi<sup>1)</sup> war in diesem Versuche von Rothberger und Winterberg die Muscarinwirkung aber erst in ihrem Anfangsstadium. Bei stärkerem Vergiftungsgrad ist der Vagus, wie am Frosche, auch am Warmblüter vollständig gelähmt. Erwähnt sei noch, daß am Kaninchen Chloralhydrat das Herz gegenüber der Muscarinwirkung „sensibilisiert“ (Loewi).

Daß Muscarinwirkung mit Vagusreizung nicht identisch ist, geht aus den unter v. Basch ausgeführten Versuchen von Berggrün<sup>2)</sup> hervor. In Übereinstimmung mit Langendorff<sup>3)</sup> fand dieser Pilzmuscarin am Herzen neugeborener Tiere gut wirksam. Es verursachte lange andauernden Herzstillstand,

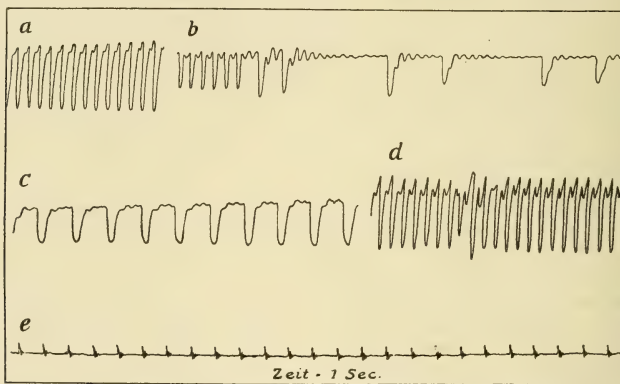


Abb. 6. Katze. Isoliertes Herz. a) normal, b) nach Muscarin (Anfangsstadium), c) späteres Stadium, d) nach Atropin, e) Zeit in Sekunden. (Nach Langendorff.)

während durch stärkste elektrische Vagusreizung an 3 Tage alten Hunden Stillstand von höchstens 15, an 5 Tage alten von 35 Sekunden erzielt werden konnte. Sinusreizung wurde nicht geprüft.

Am nach Langendorff<sup>4)</sup> isolierten Herzen der Katze hat dieser selbst Versuche mit Pilzmuscarin angestellt. Abb. 6 zeigt die Einwirkung in verschiedenen Stadien und die Aufhebung der Wirkung durch Atropin. Die Herzwirkung des Muscarins am isolierten Warmblüterherzen gleicht durchaus der Vaguswirkung. Am isolierten Kaninchenherzen sah Kakowski<sup>5)</sup> unter Verwendung von Cholinmuscarin (Grübler) typische Herzwirkung. Der Stillstand wurde durch Zugabe von Curarin zu der circulierenden Lösung rasch beseitigt.

<sup>1)</sup> O. Loewi, Archiv f. experim. Pathol. u. Pharmacol. **70**, 359 (1912).

<sup>2)</sup> E. Berggrün, Centralbl. f. Physiol. **5**, 776 (1891).

<sup>3)</sup> O. Langendorff, Archiv f. (Anat. u.) Physiol. 1886, S. 269 Anm.

<sup>4)</sup> O. Langendorff, Archiv f. d. ges. Physiol. **61**, 310 (1895).

<sup>5)</sup> Kakowski, Arch. intern. de Pharmacodyn. et de Thér. **15**, 101 (1905).

Den Gaswechsel des isolierten Herzens unter der Einwirkung von Cholinmuscarn haben Rohde und Ogawa<sup>1)</sup> untersucht und dabei der Norm gegenüber eine außerordentlich verschlechterte Sauerstoffausnützung gefunden. Spontane Restitution der Stoffwechsel- wie der mechanischen Störung des Herzens kommt vor.

Am automatisch schlagenden Ventrikel des in situ belassenen Kaninchenherzens, ein Präparat, das durch Abschnüren der Vorhöfe in der Atrioventrikularfurche erhalten worden war, haben Krehl und Romberg<sup>2)</sup> Versuche mit Muscarn und Atropin angestellt unter Injektion der Lösungen in die Vena jugularis. Sowohl Pilzmuscarn (Boehm), wie Cholinmuscarn (Grübler) wirkten in typischer Weise auf den „dem Einfluß der Ganglien“ entzogenen Ventrikel, trotzdem Vagusreizung nur noch am Vorhof ihre Wirkung äußerte. In Widerspruch mit den Resultaten dieser Versuche stehen solche von Cullis und Tribe<sup>3)</sup> und von Leetham<sup>4)</sup>. Cullis und Tribe untersuchten am nach Langendorff isolierten Herzen von Kaninchen und Katzen die Wirkung von Muscarn (wohl Pilzmuscarn?) und Atropin, und fanden, daß dieselben bei Injektion in den Coronarkreislauf an Vorhof und Ventrikel typisch wirkten, daß aber nach Durchschneidung des Atrioventrikulärbündels die Wirkung nur noch am Vorhof vorhanden war, wie auch die Vagusreizung nur noch hier sich äußerte. Aus diesen Versuchen müßte man schließen, daß das Muscarn lediglich an Sinus und Vorhof angreift und seine Wirkung durch das Atrioventrikulärbündel rein muskulär oder nervös auf den Ventrikel überleitet. Den gleichen Schluß müßte man aus den Versuchen von Leetham an isolierten, rhythmisch pulsierenden Ventrikelstreifen des Katzenherzens ziehen, die durch Muscarn und Atropin auch nicht beeinflußt wurden. Möglich, daß verschiedene Muscarnqualität die Unterschiede in diesen Versuchen und denen von Krehl und Romberg bedingte, möglich auch, daß sowohl die Ventrikelstreifen wie das Langendorffherz durch die Operation zu sehr geschädigt waren, um auf die genannten Gifte noch in gewöhnlicher Weise zu reagieren: Der Ventrikel unter normaleren Bedingungen, d. h. im Körper mit Blutfüllung belassen, bei dem der Vaguseinfluß durch die Stanniusligatur auch vollkommen ausgeschaltet war, reagierte jedenfalls in den Versuchen von Krehl und Romberg in typischer Weise auf beide Gifte.

Das Elektrokardiogramm am Katzen und Kaninchen unter der Einwirkung von Cholinmuscarn (intravenös) ist von Straub<sup>5)</sup> untersucht worden. Bis zum eintretenden Herztod waren die beobachteten Erscheinungen in keiner Weise für das Gift charakteristisch.

**Blutdruck. Gefäße.** Nach intravenöser Injektion von Pilz- und Cholinmuscarn sinkt der Blutdruck der Versuchstiere rasch auf ein Drittel der normalen Höhe und darunter ab und die Herzaktion ist verlangsamt. Abb. 7 zeigt die Wirkung von Cholinmuscarn am narkotisierten Kaninchen. Kurze Zeit nach der Injektion nichttödlicher Dosen steigt der Blutdruck wieder etwas an, um sich nach Atropin völlig zu erholen. Er kann unter diesen Bedingungen sogar über die Norm sich erheben. Am atropinisierten Tier (Abb. 8) bewirkt das Muscarn, wie schon Schmiedeberg<sup>6)</sup> am Pilzmuscarn, Jordan<sup>7)</sup> und auch Boehm<sup>8)</sup> am Cholinmuscarn beobachtet haben, beträchtliche nicotinähn-

<sup>1)</sup> E. Rohde u. S. Ogawa, *Archiv f. experim. Pathol. u. Pharmacol.* **69**, 233 (1912).

<sup>2)</sup> L. Krehl u. E. Romberg, *Archiv f. experim. Pathol. u. Pharmacol.* **30**, 85 (1892).

<sup>3)</sup> W. Cullis and E. M. Tribe, *Journ. of Physiol.* **46**, 141 (1913).

<sup>4)</sup> C. Leetham, *Journ. of Physiol.* **46**, 150 (1913).

<sup>5)</sup> H. Straub, *Zeitschr. f. Biol.* **53**, 119 (1909).

<sup>6)</sup> Schmiedeberg u. Koppe, I. c. S. 44.

<sup>7)</sup> S. N. Jordan, *Archiv f. experim. Pathol. u. Pharmacol.* **8**, 25 (1878).

<sup>8)</sup> R. Boehm, *Archiv f. experim. Pathol. u. Pharmacol.* **19**, 99 (1885).

liche Blutdrucksteigerung. Die Blutdrucksenkung durch das Gift gleicht vollkommen einer solchen unter Vagusreizung, und Schmiedeberg führt sie in erster Linie auch auf Vaguswirkung zurück. Da sich aber, wie erwähnt, unter der Muscarinwirkung periphere Gefäßbezirke (Kaninchenohr) erweitern, so ist der Druckabfall wohl zum Teil auch auf diese Wirkung zurückzuführen, wie sich aus Dales<sup>1)</sup> Untersuchungen ergibt. Nach Großmann<sup>2)</sup> soll bei der Muscarinvergiftung mit dem Blutdruckabfall im großen Kreislauf Blutdrucksteigerung im kleinen Kreislauf einhergehen und sich in Druckzunahme im rechten Ventrikel, in der Pulmonalarterie und namentlich im linken Vorhof äußern. Dixon und Brodie<sup>3)</sup> konnten diesen Befund nicht bestätigen, sondern fanden nach Muscarininjektion Druckabnahme im Lungenkreislauf und bei direkter Messung des Blutvolumens der Lunge in der Regel keine Zunahme desselben. Großmann verwandte zu seinen Versuchen Pilzmuscarin, das durch von Basch hergestellt war. Die Muscarinqualität (Cholinmuscarin?) der englischen Autoren ist nicht angegeben. Ob die entgegengesetzten Resultate durch die Verschiedenheit der Präparate bedingt waren, läßt sich ohne experimentelle Nachprüfung nicht entscheiden. Die von Schmiedeberg am Pilzmuscarin beschriebene Gefäßerweiterung des Kaninchenohrs läßt sich jedenfalls auch am Cholinmuscarin beobachten (Fühner). Nach den Untersuchungen von Dixon und

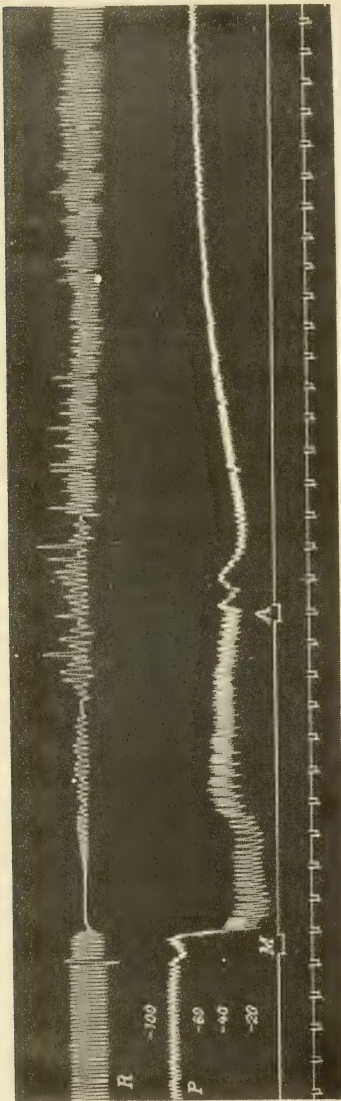


Abb. 7. Kaninchen. 2140 g. Atmung (R) und Blutdruck (P). Bei M 5 mg Cholinmuscarinchlorhydrat. Bei A 10 mg Atropinsulfat intravenös. Zeit = 10 Sekunden.

<sup>1)</sup> H. H. Dale, Journ. of Pharmacol. and exp. Therap. **6**, 150 (1914/15).

<sup>2)</sup> M. Großmann, Zeitschr. f. klin. Med. **12**, 588 (1887).

<sup>3)</sup> W. E. Dixon and T. G. Brodie, Journ. of Physiol. **29**, 156 (1903).



Halliburton<sup>1)</sup> scheint aber das Muscarin nicht alle Gefäßbezirke des Körpers in gleicher Weise zu beeinflussen. Wie das Adrenalin soll es nur die Pulmonal-, Coronar- und Gehirngefäße erweitern, die übrigen Blutgefäße aber kontrahieren. Die am atropinisierten Tier beobachtete Blutdrucksteigerung kann nach Dale an der Katze auch nach Zerstörung des Zentralnervensystems erhalten werden, ist also peripher bedingt. Sie wird durch Nicotinälahmung der peripheren Ganglienzellen vollkommen unterdrückt. Nach Full<sup>2)</sup> wird an ausgeschnittenen Carotisstreifen des Rindes durch Muscarin (Cholinmuscarin?) der Tonus gesteigert und vorhandene rhythmische Bewegung beschleunigt. In Anlehnung an Magnus' Erklärung der Darmwirkung des Muscarins glaubt Full diese Muscarinwirkung auf Vergiftung von „nervösen Strukturen“ in den Gefäßen zurückführen zu müssen.

**Atmung.** Das Muscarin steigert in kleinen Gaben die Atemfrequenz; bei größeren Dosen folgt auf die Beschleunigung eine Verminderung, die bis zum Respirationsstillstand gehen kann. Große Dosen verursachen sofort Abnahme der Atemfrequenz und der Tod kann sehr rasch durch Atemstillstand eintreten (Schmiedeberg). Mit der Vermehrung der Atemfrequenz geht eine bedeutende Erschwerung derselben Hand in Hand. Die Inspiration erfolgt unter Beteiligung sämtlicher Thoraxmuskeln verhältnismäßig langsam, die Expiration dagegen stoßweise und hat krampfhaften Charakter. Die Atmung ist ausgesprochen dyspnoisch. Doppelte Vagotomie hat keinen Einfluß auf die Erscheinung. Erregung der peripheren Enden des Lungenvagus und Fortleitung dieses Reizes zum Respirationszentrum kommt darum nach Schmiedeberg<sup>3)</sup> nicht in Betracht. Als Ursache dieser Wirkung, welche durch Atropin glatt beseitigt werden kann, nimmt derselbe Steigerung der Erregbarkeit des Atemzentrums durch das Muscarin an, die bei großen

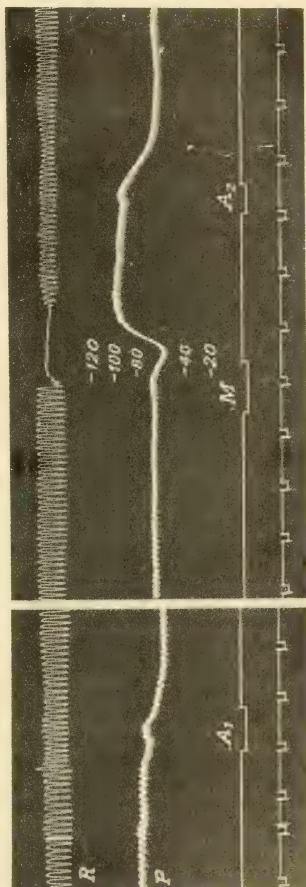


Abb. 8. Kaninchen. 2400 g. Atmung (R) und Blutdruck (P). Bei A<sub>1</sub> 15 mg Atropin; bei A<sub>2</sub> 10 mg Atropin intravenös. Zeit = 10 Sekunden.

<sup>1)</sup> W. E. Dixon and W. D. Halliburton, Quart. Journ. of experim. Physiol. 3, 317 (1910).

<sup>2)</sup> H. Full, Zeitschr. f. Biol. 61, 299, 307 (1913).

<sup>3)</sup> Schmiedeberg u. Koppe, l. c. S. 55.

Dosen schließlich in Lähmung übergeht. Peripher bedingte curarinartige Atmungslähmung bewirkt nach Boehm<sup>1)</sup> das Cholinmuscarin. Diese Wirkung kann durch Atropin nicht beseitigt werden. Das Cholinmuscarin scheint aber in großen Dosen auch zentrale, durch Atropin nicht zu beseitigende Lähmung hervorzurufen. Am atropinisierten Kaninchen und am normalen Tier mittlerer Größe verursachen, wie aus Fig. 7 und 8 ersichtlich, schon wenige Milligramm Cholinmuscarin vorübergehenden Atmungsstillstand. Nach größeren Dosen (10 mg pro Kilo Tier) steht die Atmung dauernd still. Gibt man von vornherein eine große Muscaringabe intravenös, so setzen unter Blutdruckabfall Atmung und Herztätigkeit aus. Sofort gegebenes Atropin bringt den Herzschlag wieder in Gang, aber die Atmung kehrt nicht wieder und der anfangs sich erhebende Blutdruck sinkt zur Abszisse ab (Fühner<sup>2)</sup>). Diese Wirkung dürfte zentral und nicht peripher bedingt sein; doch ist dieselbe nicht näher untersucht. Eine Lähmung des Atmungszentrums am atropinisierten Frosche ist von Langendorff<sup>2)</sup> beschrieben worden. Kleine Dosen Muscarin bewirken periodische Atmung, große dauernden Atmungsstillstand. Anders verhält es sich mit der von Schmiedeberg beobachteten und von ihm für zentral angesprochenen Atmungswirkung des Muscarins, welche durch Atropin aufgehoben wird. Sie ist, wie neuere Untersuchungen ergeben haben, sicherlich zum Teil<sup>3)</sup> wenigstens peripher bedingt. Großmann<sup>4)</sup>, welcher die Erscheinung als erster weiter untersuchte, stellte fest, daß bei künstlicher Respiration der Tiere sehr bald die durch Aufblasen der Lunge bewirkten Thoraxexkursionen verschwinden, „denn der Blasebalg vermag keine Luft mehr in die Lungen einzutreiben“. Bei der Sektion verendeter Tiere zeigte sich der Thorax maximal erweitert, die Lungen stark gedunsen, ödematös. Als Ursache dieses Lungenödems, das durch Muscarin nach Großmann stets prompt hervorgerufen werden kann, betrachtet der Autor die von ihm beschriebene Blutüberfüllung des Lungenkreislaufs. Die Blutstauung soll zu einer Verminderung der Lungendehnbarkeit, zur „Lungenstarre“ (von Basch) führen. Diese Erklärung, welche Großmann von der Muscarinwirkung gab, besteht nach Dixon und Brodie<sup>5)</sup> nicht zu Recht. Selbst starke Lungenkongestion, hervorgerufen durch zeitweise Abklemmung der Lungenvene, bewirkt nur unbedeutende Behinderung der Luftcirculation in der Lunge. Die Muscarinwirkung besteht vielmehr in einer direkten Einwirkung des Giftes auf die Bronchialmuskulatur: Diese verhindert durch maximale Kontraktion den Luftzutritt, ein Effekt, wie er nach Einthoven<sup>6)</sup> auch durch Vagusreizung hervorgerufen werden kann. Nach Atropin versagt die Vagusreizung und vorhandener Muscarinbronchospasmus wird gelöst. Auch durch Acceleransreizung kann diese Muscarinwirkung aufgehoben werden (Großmann<sup>7)</sup>). Wichtig ist die Beobachtung von Dixon und Brodie, daß an Versuchstieren das „Muscarinasthma“ durch Urethannarkose, nach Weber<sup>3)</sup> auch durch Alkohol, Morphin und Nicotin, nach Pal<sup>8)</sup> durch Coffein anta-

<sup>1)</sup> R. Boehm, Archiv f. experim. Pathol. u. Pharmakol. **19**, 96 (1885).

<sup>2)</sup> O. Langendorff, Archiv f. (Anat. u.) Physiol. 1881, S. 331.

<sup>3)</sup> Vgl. dazu: E. Weber, Archiv f. (Anat. u.) Physiol. 1914. S. 63 u. 550.

<sup>4)</sup> M. Großmann, Zeitschr. f. klin. Med. **16**, 161 (1889); Archiv f. d. ges. Physiol. **52**, 570 (1892). — Vgl. auch H. Sahli, Zeitschr. f. klin. Med. **13**, 482 (1888); W. Einthoven, Archiv f. d. ges. Physiol. **51**, 409 (1892).

<sup>5)</sup> W. E. Dixon und T. G. Brodie, Journ. of Physiol. **29**, 156, 160 (1903). — Vgl. auch C. de Gamrat, Trav. du Laborat. de Physiol. de Genève **8**, 284 (1908/09).

<sup>6)</sup> W. Einthoven, Archiv f. d. ges. Physiol. **51**, 377 (1892).

<sup>7)</sup> M. Großmann, Zeitschr. f. klin. Med. **12**, 588 (1887).

<sup>8)</sup> J. Pal, D. med. Wochenschr. 1912, S. 1775.

gonistisch beeinflusst wird, nicht dagegen durch Curare. Gleich wie am Darm wirkt auch an der Bronchialmuskulatur das Adrenalin der Muscarinwirkung entgegen (Januschke und Pollak)<sup>1)</sup>. Abb. 9 zeigt die entsprechende Wirkung von Cholinmuscarin und Adrenalin an einer decerebrierten Katze. Auch an der isolierten Bronchialmuskulatur des Rindes konnte Trendelenburg<sup>2)</sup> tonische Kontraktion durch Cholinmuscarin und Lösung derselben durch Atropin und Adrenalin beobachten. Nach Trendelenburg bewirken auch Urethan und Äther Tonusverminderung an der Bronchialmuskulatur. Ob die Gifte am Muskelement selbst angreifen oder an Vagus- und Sympathicusenden, ist bisher unentschieden. Erwähnt sei hier noch, daß der respiratorische Gaswechsel an Fröschen unter der Einwirkung von Muscarin und Atropin von Valentin<sup>3)</sup> untersucht worden ist.

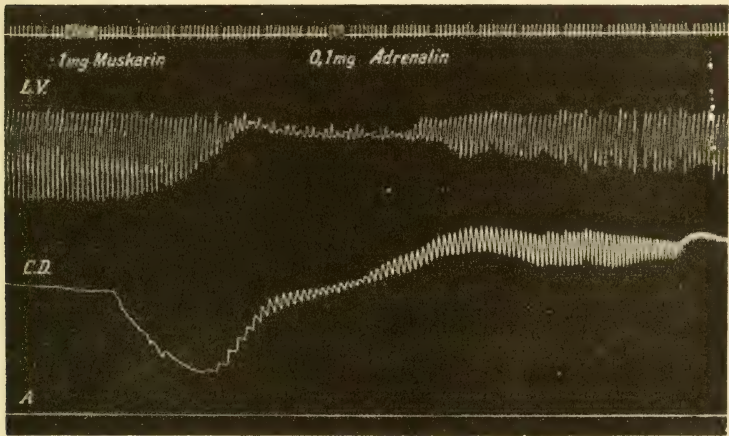


Abb. 9. Katze. Wirkung von Cholinmuscarin und Adrenalin auf Atmung (Lungenvolumen = LV) und Blutdruck (Carotis = CD). A = Abszisse. Zeit = Sekunden. (Nach Januschke und Pollak.)

**Wärmehaushalt.** Schon J. L. Prevost (1874), A. Alison (1876) und H. Chouppé (1876) haben angegeben, daß am Warmblüter die Körpertemperatur nach Muscarininjektion sinkt: Nach entsprechenden Dosen fällt sie unaufhörlich bis zum Tode ab. In zwei Versuchen an kleinen Kaninchen mit Dosen von 30 und 100 mg Pilzmuscarin (Merck) konnte Högyes<sup>4)</sup> dagegen bis zum Tode der Versuchstiere kaum ein Abweichen der Temperaturkurve von der normalen finden. Es lag dies offenbar an den hohen und rasch tödlichen Dosen, welche Högyes angewandt hatte, vielleicht auch zum Teil daran, daß die Tiere bei den Versuchen gefesselt waren. In sorgfältigen Versuchen von

<sup>1)</sup> H. Januschke u. L. Pollak, Archiv f. experim. Pathol. u. Pharmacol. **66**, 205 (1911).

<sup>2)</sup> P. Trendelenburg, Archiv f. experim. Pathol. u. Pharmacol. **69**, 101 (1912).

<sup>3)</sup> G. Valentin, Archiv f. experim. Pathol. u. Pharmacol. **8**, 244 (1878); **9**, 107 (1878).

<sup>4)</sup> A. Högyes, Archiv f. experim. Pathol. u. Pharmacol. **14**, 127 (1881).



Falck<sup>1)</sup> mit geringeren Dosen von Pilzmuscarin wurde an nicht gefesselten Hunden und Kaninchen recht bedeutender Temperaturabfall erzielt, der, wie aus folgender Übersicht hervorgeht, um so tiefer war, je länger der Vergiftungsverlauf bis zum tödlichen Ende währte.

Wirkung von Pilzmuscarin auf die Körpertemperatur von Hunden.  
(Nach F. A. Falck.)

Nummer	Gewicht in g	Muscarin in mg	Vergiftungsdauer in Minuten	Differenz zwischen Anfangs- und Endtemperatur
1	9000	15	24	— 2,4°
2	10220	45	26	— 2,2°
3	10500	15	120	— 6,1°
4	4300	15	239	— 10,2°

Die hier am Hunde zwischen Anfangs- und Endtemperatur beobachteten Differenzen betrugen bis zu 10°. Auch an Kaninchen wurden bei Tieren, welche erst nach 2—3 Stunden starben, Differenzen bis zu 9° beobachtet. Die Hauptursache des Temperaturabfalls ist sicherlich die Blutdrucksenkung. Nach Falcks Ansicht spielen aber auch die Darmentleerungen und der damit verbundene Wärmeverlust eine Rolle.

**Drüsen.** Die gesteigerte Sekretion der Speicheldrüsen, profuser Speichelfluß, ist das früheste Symptom der Muscarinvergiftung. Sie zeigt sich nach Schmiedeberg<sup>2)</sup> in gleicher Weise an Kaninchen, Katzen und Hunden. Im Anfangsstadium ist die Menge des Sekretes, bei dünnflüssiger Konsistenz, am größten. Später vermindert sich die Quantität und der Speichel wird schleimig und fadenziehend. Die Sekretion wird durch kleinste Atropinmengen unterdrückt. Elektrische Reizung auch der durchschnittlichen Chorda tympani bewirkt Sekretion der Submaxillardrüse, die nach Atropinisierung nicht mehr eintritt. Atropin lähmt darum nach Bidder und Keuchel (1868) die Endigungen der Drüsennerven. Da auch das Muscarin an der durchtrennten Chorda tympani noch Speichelfluß hervorruft, welcher durch Atropin unterdrückt wird, so nimmt Schmiedeberg als Ursache desselben periphere Reizung der Drüsennerven durch Muscarin an. In gleicher Weise wie die Submaxillardrüse werden auch die Sublingualdrüse und Parotis beeinflusst. Der von Schmiedeberg angenommene nervöse Angriffsort des Muscarins ist bisher von keiner Seite in Frage gestellt worden. Immerhin könnte das Gift auch direkt auf das Drüsenparenchym oder glatte Muskelfasern in der Drüse einwirken.

Auch für die gesteigerte Sekretion der Tränendrüsen kann in gleicher Weise periphere Nervenreizung durch das Muscarin angenommen werden.

Für die Schweißsekretion haben Ott und Wood Field<sup>3)</sup> einen peripheren Angriffsort erwiesen. Sie zeigten, daß Pilzmuscarin (Merck) auch nach Ischiadicusdurchschneidung Schweißsekretion an der Katzenpfote hervorruft, die durch Atropin aufgehoben wird. An dieser Stelle muß auch eines Versuches von Trümper und Luchsinger<sup>4)</sup> gedacht werden, durch den die Genannten nachweisen wollten, daß das Muscarin, nach Atropin gegeben, noch wirksam ist. Junge Katzen, denen der Ischiadicus durchschnitten war, zeigten nach subcutaner

<sup>1)</sup> F. A. Falck, Archiv f. d. ges. Physiol. **25**, 577 (1881). — Vgl. auch C. A. W. G. Ruckert, Beiträge zur Kenntnis der Wirkung des Muscarins. Diss. Marburg 1871, S. 32.

<sup>2)</sup> Schmiedeberg u. Koppe, l. c. S. 61.

<sup>3)</sup> J. Ott und G. B. Wood Field, Journ. of Physiol. **1**, 193 (1878/79).

<sup>4)</sup> D. Trümper u. B. Luchsinger, Archiv f. d. ges. Physiol. **18**, 503 (1878).

Injektion von 1,5 mg Atropin meist keine Schweißsekretion mehr unter tetanisierender Reizung des Nerven. Injektion von schwefelsaurem Muscarin „in wenig Wasser gelöst“, „direkt unter die Sohlenballen“, brachte aber solche dann hervor. Daß es sich hierbei noch um eine spezifische Muscarinwirkung handelte, ist kaum anzunehmen.

Wie durch das Pilocarpin wird die Magensaftsekretion wohl auch durch kleine Muscarindosen gesteigert werden. Eine fördernde Wirkung des Pilz-muscarins auf Darm-, Pankreas- und Gallensekretion und ihre antagonistische Beeinflussung durch Atropin ist von Prevost<sup>1)</sup> im Tierversuch nachgewiesen worden.

**Magendarmkanal.** Bei der Beschreibung der Allgemeinwirkungen des Muscarins am Warmblüter wurde die Beeinflussung der Magendarmfunktion durch das Gift, die sich in Erbrechen und Durchfällen äußert, erwähnt. Verursacht sind diese Erscheinungen durch die verstärkten Bewegungen von Magen und Darm, welche schon durch die Bauchdecken hindurch leicht sichtbar sind. Injiziert man das Gift nach Eröffnung der Bauchhöhle direkt ins Blut, so beobachtet man nach Schmiedeberg<sup>2)</sup> sofortiges Erblassen und krampfartige Kontraktion des ganzen Darmrohres, das zu einer harten Masse ohne jegliches Lumen erstarrt. Nach einigen Minuten beginnt der Krampf sich zu lösen und es tritt allmählich an Stelle desselben eine sehr starke, aber ungeordnete Peristaltik. Auch der Magen nimmt an der spastischen Kontraktion teil, doch kontrahiert er sich nicht gleichmäßig in allen seinen Teilen, sondern es bilden sich quere Einschnürungen, die ihn rosenkranzförmig erscheinen lassen. Schmiedeberg beobachtete diese Erscheinung in gleicher Weise an Katzen und Kaninchen nach intravenösen Dosen von 4—5 mg Pilzmuscarinsulfat. Durch kleine Atropindosen ( $\frac{1}{2}$ —1 mg) wird diese Muscarinwirkung aufgehoben oder ihr Eintreten bei vorheriger Applikation verhindert. Mit den Beobachtungen von Schmiedeberg stimmen diejenigen von Foderà und Corselli<sup>3)</sup> überein. Battelli<sup>4)</sup> hat die Wirkungen vermittelt der Ballonmethode am Magen graphisch registriert. Schütz<sup>5)</sup> hat die Ergebnisse am ausgeschnittenen Hundemagen, Magnus<sup>6)</sup> an isolierten Stücken des Dünndarms bestätigt. Abb. 10 zeigt die Wirkung von Cholinmuscarin und Atropin an einem vor der Vergiftung normal sich kontrahierenden Längsmuskelstreif des Katzendarms.

Schon Schmiedeberg hat gezeigt, daß diese Muscarinwirkung nicht von Circulationsstörungen abhängt, sondern im Darm selbst lokalisiert ist. Da selbst stärkste Reizung des Darmvagus nicht imstande ist, eine spastische Kontraktion des Darmes hervorzurufen, wie sie das Muscarin bewirkt, so kann hier nach Schmiedeberg<sup>7)</sup> eine ähnliche Reizung der Vagusendigungen durch das Muscarin, wie sie dieser für die Herzwirkung des Muscarins annimmt, ausgeschlossen werden, und es ist nur zu entscheiden, ob die Muskulatur oder die in ihr gelegenen nervösen Apparate durch das Gift erregt werden. Auf Grund des Atropinantagonismus nimmt Schmiedeberg an, daß die Muscarinwirkung an den Ganglienzellen, dem Auerbachschen Plexus, angreift. Wenn auch nach

<sup>1)</sup> J. L. Prevost, Compt. rend. de l'Acad. des Sc. **79**, 381 (1874).

<sup>2)</sup> Schmiedeberg u. Koppe, l. c. S. 57.

<sup>3)</sup> F. Foderà e G. Corselli, Arch. di farmacol. e terapeut. 1894, p. 72; zit. nach Arch. ital. de Biol. **23**, 254 (1895).

<sup>4)</sup> F. Battelli, Arch. ital. de Biol. **27**, 263 (1897).

<sup>5)</sup> E. Schütz, Archiv f. experim. Pathol. u. Pharmakol. **21**, 357 (1886).

<sup>6)</sup> R. Magnus, Archiv f. d. ges. Physiol. **108**, 21 (1905).

<sup>7)</sup> Schmiedeberg u. Koppe, l. c. S. 59.

neueren Untersuchungen von Auer und Meltzer<sup>1)</sup> das Atropin in kleinen Dosen nicht diese motorischen Ganglienzellen, sondern in erster Linie die mit ihnen in Verbindung stehenden Vagusenden lähmt, so würde nach Magnus die Schmiedeberg'sche Annahme doch zu Recht bestehen. Magnus sah die oben angegebene Muscarinwirkung nur an Darmstücken, bei denen der Auerbach-Plexus erhalten war, nicht mehr nach dessen Zerstörung und sucht darum den Angriffsort des Giftes in diesen nervösen Zentren. Einwandfrei ist aber auch dieser Schluß nicht. Einmal konnte Magnus in Versuchen mit dem dem Muscarin pharmakologisch so nahestehenden Pilocarpin noch Kontraktionen am nervenfreien Darmstück erhalten. Dann ist aber vor allem daran zu erinnern, wie gerade die kontrahierende Wirkung des Muscarins bei lokaler Applikation großen Schwankungen unterworfen ist. Dies ist sowohl aus den weiter unten erwähnten Versuchen an Magen- und Darmstücken von Kaltblütern zu ersehen, wie aus den früher erwähnten Versuchen von Boehm am Skelettmuskel des Frosches, (s. d.), in welchen das Gift typisch nur an ganz frischen Präparaten wirksam war. Die von Magnus zur Zerstörung der Nerven mit Silbernitrat

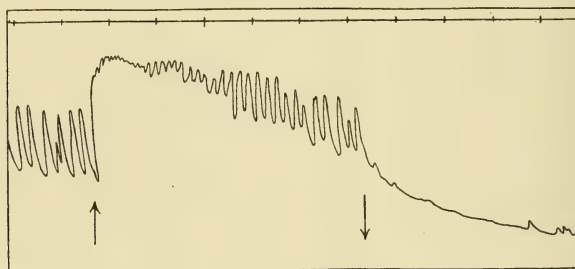


Abb. 10. Katze. Längsmuskelstreif aus dem Dünndarm in 200 ccm Lockelösung. Bei  $\uparrow$  4 mg Cholinmuscarin. Bei  $\downarrow$  50 mg Atropin. Zeit = Minuten. (Nach Magnus.)

geätzten Darmstücke sind wohl zu sehr geschädigt, um noch normal zu reagieren und sichere Schlüsse zu gestatten.

Dünn- und Dickdarmstücke scheinen gleichgut auf Cholinmuscarin anzusprechen. Eine Kurve vom Dickdarmstück der Katze hat Fühner<sup>2)</sup> veröffentlicht. Wie Abb. 11 zeigt, läßt sich Cholinmuscarin am isolierten Darmstück mit Ringerlösung leicht wieder auswaschen.

Sehr bemerkenswert ist die von Jacobj<sup>3)</sup> gefundene Aufhebung der Muscarinwirkung durch Nebennierenreizung. Noch ziemlich beträchtliche Muscarinerregung des Darmes von Kaninchen konnte durch elektrische Reizung der Nebennieren gehemmt werden. In entsprechender Weise dürfte auch das Adrenalin am Darm dem Muscarin gegenüber antagonistisch wirken. Für die Pilocarpinerregung des Darmes ist dies von Magnus gezeigt worden. Dem Cholinmuscarin gegenüber antagonistisch am isolierten Darmstück wirkt nach Fühner und Rehbein<sup>4)</sup> auch das Colchicin.

<sup>1)</sup> J. Auer and S. J. Meltzer, Amer. Journ. of Physiol. **17**, 164 (1906).

<sup>2)</sup> H. Fühner, Biochem. Zeitschrift **76**, 242, (1916).

<sup>3)</sup> C. Jacobj, Archiv f. experim. Pathol. u. Pharmakol. **29**, 201 (1892).

<sup>4)</sup> H. Fühner u. M. Rehbein, Archiv f. experim. Pathol. u. Pharmakol. **79**, 3 (1915).



Versuche am Magendarmkanal des Kaltblüters führten zu folgenden Ergebnissen:

Am ausgeschnittenen Oesophagusquerstreifen der Kröte, welcher in feuchter Kammer spontan rhythmische Bewegungen ausführt, bewirkt aufgetupftes Muscarin (Pilzmuscarin?) nach Bottazzi<sup>1)</sup> Tonussteigerung, die durch Atropin gehoben wird. Die normalen schwachen Pendelbewegungen werden durch Muscarin verstärkt. Die Kontraktionsfrequenz soll aber anderseits durch Muscarin bei entsprechender Dosierung vermindert, durch Atropin vermehrt werden. Jedenfalls ist die Muscarinwirkung unter den Versuchsbedingungen von Bottazzi eine wechselnde. Am Froschmagenring hat Schultz<sup>2)</sup> bei lokaler Applikation von Muscarinlösung 1 : 1000 (wohl Cholinmuscarin) überhaupt keine Wirkung gesehen, ebensowenig durch Pilocarpinlösung 1 : 100, während Fühner<sup>3)</sup> schon durch Cholinmuscarinverdünnungen 1 : 100 000 kräftige Kontraktionen am in der Lösung aufgehängten Ringmuskelfstreifen erhielt. Auch erwies sich an dem sackförmigen Froschmagenpräparate von Morishima und Fujitani<sup>4)</sup> das Cholinmuscarin in Versuchen des letzteren<sup>5)</sup> als sehr wirksam. Schon in großer Verdünnung bewirkt es an dem rhythmisch sich kontrahierenden Präparate Tonuszunahme und Steigerung der Frequenz und Kontraktionsgröße, während Atropin in entgegengesetztem Sinne lähmend wirkt. Diese Beobachtungen entsprechen mehr oder weniger denjenigen von Bottazzi. Die Versuchsanordnung der japanischen Autoren führt aber offenbar zu gleichmäßigeren Resultaten. Das Versagen des Muscarins in den Versuchen von Schultz ist vielleicht auf schlechten Ernährungszustand der von ihm gebrauchten Frösche zurückzuführen.

Urogenitalapparat. Wie auf alle Organe mit glatter Muskulatur wirkt das Muscarin auch auf Harnblase, Retractor penis und Gebärmutter kontrahierend. Angaben über eine Beeinflussung der Niere und der Harnsekretion scheinen nicht vorzuliegen. Bei Beobachtung der Einwirkung des Muscarins auf die Unterleibsorgane stellte Schmiedeberg<sup>6)</sup> fest, daß im Beginn der Muscarinvergiftung

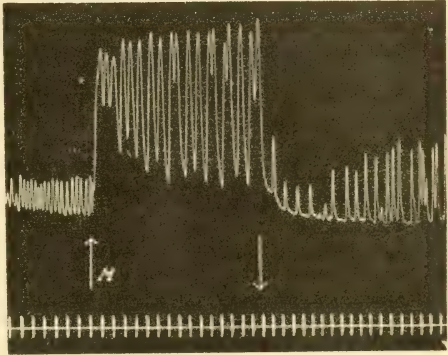


Abb. 11. Katze. Wirkung von Cholinmuscarin (1:3 Millionen) am isolierten Dünndarmstück. Nach 8 Minuten ausgewaschen. Zeit = 30 Sekunden. (Nach Fühner und Rehbein.)

<sup>1)</sup> F. Bottazzi, Arch. ital. de Biol. **31**, 97 (1899). — B. et F. F. Grünbaum, Ibid. **33**, 272 (1900).

<sup>2)</sup> P. Schultz, Archiv f. (Anat. u.) Physiol. 1897, S. 314.

<sup>3)</sup> H. Fühner, Archiv f. experim. Pathol. u. Pharmacol. **82**, 62 (1917).

<sup>4)</sup> K. Morishima u. J. Fujitani, Archiv f. experim. Pathol. u. Pharmacol., Suppl. 1908, S. 407.

<sup>5)</sup> J. Fujitani, Archiv f. experim. Pathol. u. Pharmacol. **62**, 121 (1910).

<sup>6)</sup> Schmiedeberg u. Koppe; l. c. S. 58.

tung eine Harnentleerung erfolgt, welche durch krampfartige Kontraktion der Blase, nicht durch vermehrte Harnabsonderung, bedingt ist. Ähnlich wie der Darm kann die Harnblase so stark kontrahiert sein (durch Dosen von 4—5 mg Pilzmuscarinsulfat an Katzen und Kaninchen), daß sie einen kleinen festen Körper ohne Lumen darstellt. Auf Grund des Atropinantagonismus nimmt Schmiedeberg als Angriffsort der Wirkung, wie im Darm, auch hier Ganglienzellen an, welche durch das Gift erregt werden. Der Mechanismus der Blasenentleerung unter Muscarineinwirkung ist von Hanč<sup>1)</sup> genauer untersucht worden. Das Gift bewirkt sowohl Detrusorkontraktion als Eröffnung des Sphincter.

Am Retractor penis (von Hunden?) bringt Muscarin nach de Zilwa<sup>2)</sup> Tonussteigerung hervor, welche durch Atropin antagonistisch beeinflusst wird.

Während die Wirkung des Pilzcarpins auf die Gebärmutter von verschiedener Seite (Cushny<sup>3)</sup>, Kehr<sup>4)</sup>) untersucht worden ist, liegen über die Wirkung des Muscarins bisher keine Angaben vor. Wie zu erwarten, gleicht dieselbe am isolierten Organ derjenigen des Pilzcarpins. Abb. 12 zeigt im Anfangsteil die spontanen schwachen Bewegungen von einem Stückchen Uterushorn eines virginalen Meerschweinchens, suspendiert in 100 ccm Lockelösung. Zugabe von 1 mg Cholinmuscarinchlorhydrat bewirkt maximale Zusammenziehung des Stückes, die sich dann langsam unter unregelmäßigen kräftigen Kontraktionen löst. Atropin bewirkt sofortigen Tonusabfall und Aufhören der normalen Tätigkeit, welche sich beim Auswaschen allmählich wieder einstellt. Die Wirkung des Muscarins am isolierten Uterusstück gleicht durchaus derjenigen am isolierten Darmstück. Eine genauere Analyse des Angriffsortes steht noch aus.

**Stoffwechsel.** Über die Wirkung des Muscarins auf den Stoffwechsel sind keine Beobachtungen veröffentlicht. Die Substanz dürfte aber auf Grund ihrer Wirkung auf die Drüsentätigkeit den Stoffwechsel in gleicher Weise beeinflussen, wie das Pilzcarpin. (Vgl. Loewi<sup>5)</sup>).

**Antagonismen.** Unter allen pharmakologischen Antagonismen ist sicherlich derjenige von Muscarin-Atropin, welchen Schmiedeberg 1868 entdeckte, am meisten untersucht worden. Hüfner<sup>6)</sup> vergleicht ihn mit der Kohlenoxydwirkung auf das Blut: Nach Atropinvergiftung ist das Herz in ähnlicher Weise kaum mehr durch Muscarin angreifbar, wie das Kohlenoxydblut durch Sauerstoff. Dennoch dürfte die Bindung beider Herzgifte nur eine rein physikalisch-chemische sein und der chemischen Bindung von Sauerstoff und Kohlenoxyd an den Blutfarbstoff nicht entsprechen. Die Haftintensität des tertiären Alkaloides, des Atropins, ist aber zweifellos eine viel größere, als die der quartären Ammoniumverbindung, des Muscarins, eine Erscheinung, welche mit der verschiedenen Basizität der Verbindungen zusammenhängt und sich auch in anderen Fällen als Unterschied zwischen Verbindungen mit tertiär und quartär gebundenem Stickstoff findet. Daß es gelingt, durch große Muscarinmengen die Atropinwirkung aufzuheben, ist früher erwähnt worden. Für das Auge wurde dies von Krenchel<sup>7)</sup>, für das Froeschherz von Jordan<sup>8)</sup> und von Straub<sup>9)</sup>, für die

<sup>1)</sup> A. Hanč, Archiv f. d. ges. Physiol. **73**, 471 (1898).

<sup>2)</sup> L. A. E. de Zilwa, Journ. of Physiol. **27**, 219 (1901/02).

<sup>3)</sup> A. R. Cushny, Journ. of Physiol. **35**, 1 (1906/07).

<sup>4)</sup> E. Kehr, Archiv f. Gynäk. **81**, 178 (1907).

<sup>5)</sup> O. Loewi in v. Noordens Handb. d. Pathol. d. Stoffwechsels, Berlin 1907, II, S. 805.

<sup>6)</sup> G. Hüfner, Archiv f. (Anat. u.) Physiol. 1895, S. 224.

<sup>7)</sup> W. Krenchel, Graefes Archiv f. Ophthalmol. **20**, Abt. I, 135 (1874).

<sup>8)</sup> S. N. Jordan, Archiv f. experim. Pathol. u. Pharmacol. **8**, 17 (1878).

<sup>9)</sup> W. Straub, Archiv f. d. ges. Physiol. **119**, 149 (1907).

Schweißdrüsen von Trümby und Luchsinger<sup>1)</sup>, für die Submaxillardrüse von Prevost<sup>2)</sup> nachgewiesen. Die hier nötigen Muscarinmengen sind allerdings meist außerordentlich hohe, so daß von einer spezifischen Muscarinwirkung kaum mehr die Rede sein kann. Der Versuch von Trümby und Luchsinger ist bei Besprechung der Drüsen beschrieben. Prevost brauchte in seinem Versuche an der Katze gegenüber 7 mg Atropin 3 g Pilzmuscarin!

Der Muscarinstillstand des Froschherzens kann durch zahlreiche Substanzen z. B. durch das im Fliegenpilz manchmal vorkommende Muscaridin, beseitigt werden; doch nur wenige Substanzen heben ihn so vollkommen auf, wie das Atropin und die ihm chemisch nahestehenden Solanaceenalkaloide Hyoscinamin, Scopolamin usw. Tropin und Scopolin wirken nach Buchheim<sup>3)</sup>, Gottlieb<sup>4)</sup>

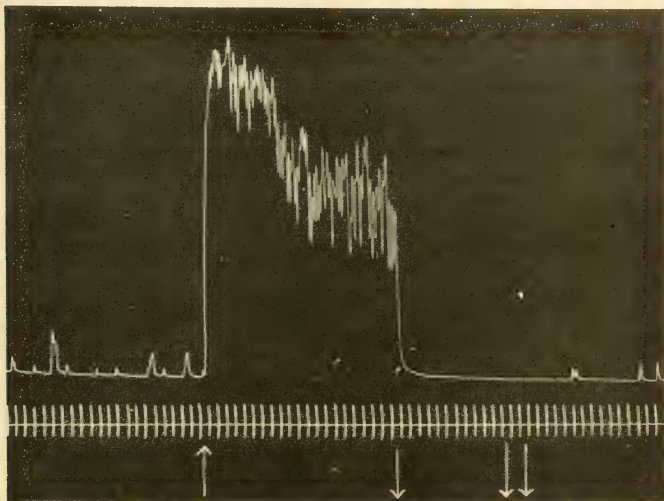


Abb. 12. Meerschweinchen. Isoliertes Uterushorn in 100 ccm Lockelösung. Bei ↑ Zugabe von 1 mg Cholinmuscarinchlorhydrat; bei ↓ von 1 mg Atropinsulfat. Bei ↓↓ ausgewaschen, Zeit = Minuten.

und Schiller<sup>5)</sup> nur unvollständig, Cocain ist nach Durdufi<sup>6)</sup> unwirksam. Unwirksam sind nach Boehm<sup>7)</sup> auch Nikotin und Coniin, während das jetzt im Handel befindliche Pilocarpin im Gegensatz zu einem Präparate von Harnack und Meyer<sup>8)</sup> in dieser Richtung wirksam ist (Schmiedeberg<sup>9)</sup>). Letzteres gilt

<sup>1)</sup> D. Trümby u. B. Luchsinger, Archiv f. d. ges. Physiol. **18**, 503 (1878).

<sup>2)</sup> J. L. Prevost, Compt. rend. de l'Acad. des Sc. **85**, 630 (1877).

<sup>3)</sup> R. Buchheim, Archiv f. experim. Pathol. u. Pharmacol. **5**, 468 (1876).

<sup>4)</sup> R. Gottlieb, Archiv f. experim. Pathol. u. Pharmacol. **37**, 231 (1896).

<sup>5)</sup> A. Schiller, Archiv f. experim. Pathol. u. Pharmacol. **38**, 74 (1897).

<sup>6)</sup> G. N. Durdufi, Archiv f. experim. Pathol. u. Pharmacol. **25**, 446 (1889).

<sup>7)</sup> R. Boehm, Studien über Herzgifte. Würzburg 1871.

<sup>8)</sup> E. Harnack u. H. Meyer, Archiv f. experim. Pathol. u. Pharmacol. **12**, 376 (1880).

<sup>9)</sup> O. Schmiedeberg, Grundriß der Pharmacologie, 7. Aufl., Leipzig 1913, S. 193.



auch für Veratrin (Schmiedeberg)<sup>1)</sup>, Aconitin, Delphinin und Physostigmin (Boehm). Die Wirkung von Strychnin (Löwit<sup>2)</sup>, Lahousse<sup>3)</sup>, Curarin (Löwit, Kakowski<sup>4)</sup>) und Coffein (Glause<sup>5)</sup>) ist zweifelhaft, jedenfalls nicht sicher festgestellt. Wirksam sind ferner nach Harnack<sup>6)</sup> Campher, Arnica-campher und Cumarin, nach Boehm Digitalin, nach Gottlieb Helleborein. Dann „Ergotin“ (Alison)<sup>7)</sup> und wohl auch Adrenalin. Endlich das Chinolinderivat Chinotoxin (Durdufi), dann Anilinsulfat, Guanidin, Jodal, Chloralhydrat (Harnack)<sup>8)</sup> und Oxaläthylin (Schulz)<sup>9)</sup>. Unwirksam ist nach Loewi<sup>10)</sup> oxalsaures Natron. Ein etwas zweifelhafter Antagonist des Muscarins scheint das in dieser Eigenschaft durch v. Cyon<sup>11)</sup> entdeckte Jodnatrium zu sein, welches imstande ist, bei intravenöser Injektion in 40 proz. Lösung an Kaninchen „vorübergehend“ die Wirkung des Muscarins auf den Herzschlag aufzuheben.

Wie bei der Darstellung der Herzwirkung des Muscarins erwähnt wurde, ist nach Straub die antagonistische Wirkung des Atropins darauf zurückzuführen, daß es die Muscarinaufnahme in die Zelle oder seinen Durchtritt durch die Zellmembran verzögert. In derselben Weise dürfte auch die von Loewi und Ishizaka<sup>12)</sup> am isolierten Froschherzen beobachtete, dem Muscarin antagonistische Wirkung von Calciumchlorid zu verstehen sein, die neuerdings von Zondek<sup>13)</sup> und von Kolm und Pick<sup>14)</sup> genauer untersucht wurde. Hierher gehört wohl ferner die von Kirste<sup>15)</sup> beschriebene, dem Muscarin antagonistische Wirkung von Kaninchen- und Menschenserum am isolierten Froschherzen. Aber auch die Verhinderung der Wirkung des Muscarins am Skelettmuskel durch Curarin (Boehm)<sup>16)</sup>, das Ausbleiben der Herzwirkung am ganzen Frosch durch Curarin oder Äther (Straub)<sup>17)</sup>, das antagonistische Verhalten von Urethan an der Bronchialmuskulatur (Dixon und Brodie)<sup>18)</sup> die hemmende Wirkung von Colchicin dem Muscarin gegenüber am Darm (Fühner und Rehbein)<sup>19)</sup>, die Beeinträchtigung der Muscarinwirkung am Froschmagenring durch Physostigmin und noch mehr durch Guanidin (Fühner)<sup>20)</sup>, — all dies ist vielleicht ähnlich zu erklären. Daß es sich jedoch bei der Aufhebung des Muscarinstillstandes durch Substanzen, welche wie Campher den Herzmuskel erregen, um einen anderen Mechanismus handelt, und daß ein solcher auch für das Atropin außerdem in Betracht kommt, ist wahrscheinlich, da auch letzteres erregende Muskelwirkung besitzt.

<sup>1)</sup> Schmiedeberg u. Koppe, l. c. S. 33.

<sup>2)</sup> M. Löwit, Archiv f. d. ges. Physiol. **28**, 327 (1882).

<sup>3)</sup> Lahousse, zit. nach J. Jgersheimer, Archiv f. experim. Pathol. u. Pharmacol. **54**, 81 (1906).

<sup>4)</sup> Kakowski, Arch. intern. de Pharmacodyn. et de Thér. **15**, 96 (1905).

<sup>5)</sup> A. Glause, Zur Kenntnis der Hemmungsmechanismen des Herzens. Diss. Bern 1884, S. 33.

<sup>6)</sup> E. Harnack u. L. Witkowski, Arch. f. experim. Pathol. u. Pharmacol. **5**, 429 (1876).

<sup>7)</sup> A. Alison, Compt. rend. de l'Acad. des Sc. **82**, 669 (1876).

<sup>8)</sup> E. Harnack u. L. Witkowski, Archiv f. experim. Pathol. u. Pharmacol. **11**, 9 (1879).

<sup>9)</sup> H. Schulz, Archiv f. experim. Pathol. u. Pharmacol. **13**, 311 (1881).

<sup>10)</sup> O. Loewi, Archiv f. experim. Pathol. u. Pharmacol. **70**, 348 (1912).

<sup>11)</sup> E. v. Cyon, Archiv f. d. ges. Physiol. **73**, 54 (1898).

<sup>12)</sup> O. Loewi u. T. Ishizaka, Centralbl. f. Physiol. **19**, 593 (1905).

<sup>13)</sup> S. G. Zondek, Archiv f. experim. Pathol. u. Pharmacol. **87**, 349 (1920).

<sup>14)</sup> R. Kolm u. E. P. Pick, Archiv f. d. ges. Physiol. **190**, 108 (1921).

<sup>15)</sup> H. Kirste, Archiv f. experim. Pathol. u. Pharmacol. **89**, 106 (1921).

<sup>16)</sup> R. Boehm, Archiv f. experim. Pathol. u. Pharmacol. **58**, 267 (1908).

<sup>17)</sup> R. Rhodius u. W. Straub, Archiv f. d. ges. Physiol. **110**, 494 (1905).

<sup>18)</sup> W. E. Dixon und T. G. Brodie, Journ. of Physiol. **29**, 160 (1903).

<sup>19)</sup> H. Fühner u. M. Rehbein, Archiv f. experim. Pathol. u. Pharmacol. **79**, 3 (1915).

<sup>20)</sup> H. Fühner, Archiv f. experim. Pathol. u. Pharmacol. **82**, 62 (1917).

## Anhang.

Die bisher über die Wirkung des Muscarins gemachten Angaben beziehen sich ausschließlich auf Pilz- und Cholinmuscarin. Das Cholinmuscarin (Nitrosocholin) zeigt, wie sich aus dem Vorhergehenden ergibt, bedeutende Wirkungsunterschiede gegenüber dem Pilzmuscarin. Nach Dale<sup>1)</sup> steht in seiner Wirkung von Cholinderivaten das Nitrocholin dem Naturprodukt näher als das Nitrosocholin. Noch weitgehender ist die Ähnlichkeit zwischen dem Äthylcholin (Äthyläther) und dem Pilzmuscarin. Am eingehendsten untersucht von Cholinestern mit Muscarinwirkung ist neuerdings das natürlich (im Mutterkornextrakt) vorkommende Acetylcholin. Über die Wirkung der anderen zu Anfang des Kapitels schon chemisch charakterisierten Muscarine, liegen nur die folgenden dürftigen Angaben vor:

Das Anhydromuscarin (Betainaldehyd), welches synthetisch auf verschiedenem Wege von Berlinerblau und Fischer dargestellt wurde, ist zuerst von Glaue<sup>2)</sup> im Tierversuch geprüft worden. Diese fand, daß das Produkt sich in seiner Wirkung den übrigen Ammoniumbasen anschließt, aber unter ihnen besonders wirksam ist: Dosen von 5–10 mg sollen am Frosch Herzstillstand hervorbringen, der durch Atropin zu beseitigen ist. Meerschweinchen zeigten nach 10 mg starke Schweiß- und Speichelsekretion, vermehrte Peristaltik und starben unter fibrillären Zuckungen der Muskulatur. Die Angaben von Glaue über die Herzwirkung des Produktes konnte Meyer<sup>3)</sup> nicht bestätigen, so daß anzunehmen ist, daß ihr Präparat verunreinigt war. Reines Produkt hat nach Meyer in Dosen von 10 mg nicht den geringsten Einfluß auf die Tätigkeit des Froschherzens. Auch am Säugetierherzen zeigte sich keine Wirkung bei intravenöser Injektion mehrerer Zentigramme der Substanz. Dagegen verursacht die Base, wie die meisten Ammoniumbasen, Speichelfluß und tötet Säugetiere durch Respirationslähmung. Sowohl am Katzen- wie am Vogelauge ist das Produkt ohne Wirkung.

Auch das Isomuscarin (Oxycholin), welches gleichfalls von Meyer<sup>4)</sup> untersucht wurde, weicht vom Pilz- und Cholinmuscarin bedeutend in seiner Wirkung ab. Am Froschherzen besitzt es immerhin Herzwirkung. Es bewirkt zwar in den angewandten Dosen keinen Herzstillstand, aber Verlangsamung des Herzschlages, die durch Atropin zu beseitigen ist. Am Säugetier verursacht es keine Blutdrucksenkung, sondern Blutdrucksteigerung und hat zugleich weder Darm- noch Augenwirkung. Die Vogeliris verengt es dagegen wie das Cholinmuscarin und hat fördernden Einfluß auf die Drüsensekretion. Es besitzt dabei, wie die meisten Ammoniumbasen, ausgesprochene Curarewirkung.

Das Ptomatomuscarin (Leichenmuscarin) wurde von seinem Entdecker Brieger<sup>5)</sup> im Tierversuch geprüft. Es verhält sich an Fröschen und an Säugetieren in allen Stücken wie das Cholinmuscarin und ist vielleicht chemisch mit diesem identisch.

Carnomuscarin scheint pharmakologisch nicht untersucht zu sein.

<sup>1)</sup> H. H. Dale, Journ. of Pharmacol. and exp. Therap. **6**, 147 (1914/15).

<sup>2)</sup> A. Glaue, Zur Kenntnis der Hemmungsmechanismen des Herzens. Diss. Bern 1884. S. 17.

<sup>3)</sup> H. Meyer, vgl. G. Nothnagel, Archiv d. Pharmazie **232**, 305 (1894); Archiv f. experim. Pathol. u. Pharmacol. **32**, 111 (1893).

<sup>4)</sup> H. Meyer, vgl. E. Schmidt, Archiv d. Pharmazie **242**, 710 (1904).

<sup>5)</sup> L. Brieger, Über Ptomaine. I. Berlin 1885, S. 48.

# Die Guanidingruppe.

Von

H. Fühner-Leipzig.

Mit 3 Textabbildungen.

## Guanidin und Methylguanidine.

**Chemie.** Das Guanidin und die Methylguanidine besitzen weitgehende biologische Bedeutung und spielen sehr wahrscheinlich eine Rolle im intermediären Stickstoffstoffwechsel.

Das Guanidin, der Imidoharnstoff,  $\text{NH} = \text{C} \begin{smallmatrix} \text{NH}_2 \\ \text{NH}_2 \end{smallmatrix}$ , zeigt Beziehungen zu dem im Tierreich sehr verbreiteten Guanin (2-Amino-6-Oxypurin), aus welchem es durch oxydative Spaltung erhalten werden kann, und bildet einen Bestandteil des Arginins (Guanidinaminovaleriansäure). Von Kutscher und Otori<sup>1)</sup> wurde es aus den Produkten der Selbstverdauung des Pankreas isoliert; von andern konnte es im Schweizer Käse<sup>2)</sup> und im Saft der Zuckerrüben<sup>3)</sup> aufgefunden werden. Beim Behandeln mit Barytwasser und unter dem Einfluß von Fäulnisbakterien<sup>4)</sup> geht Guanidin in Harnstoff über.

Von den beiden chemisch möglichen (Mono-) Methylguanidinen ist nur die Substanz der Formel  $\text{NH} = \text{C} \begin{smallmatrix} \text{NH} - \text{CH}_3 \\ \text{NH}_2 \end{smallmatrix}$  bekannt<sup>5)</sup>. Sie stellt wohl die giftige Vorstufe des im Tierkörper gebildeten ungiftigen Kreatins (Methylguanidinessigsäure) dar und kann aus diesem durch Digestion mit Quecksilberoxyd gewonnen werden. Sie wurde zuerst von Brieger<sup>6)</sup> bei der Fleischfäulnis aufgefunden, weiterhin in Kulturen von Kommabacillen auf Rindfleisch<sup>7)</sup>, im Fleischextrakt<sup>8)</sup> und in den Extraktivstoffen der Leber<sup>9)</sup> nachgewiesen und von Achelis<sup>10)</sup> als normaler Harnbestandteil von Mensch und Tier festgestellt. Im Harn von Hunden, denen die Nebenschilddrüsen (Epithelkörperchen) operativ entfernt und die dadurch tetaniekrank wurden, hat sie Koch<sup>11)</sup> zuerst nachgewiesen. Bei derartigen Tieren nimmt nach Henderson<sup>12)</sup> der

<sup>1)</sup> Kutscher u. Otori, Zeitschr. f. physiol. Chemie **43**, 93 (1904/05).

<sup>2)</sup> E. Winterstein u. J. Thöny, Zeitschr. f. physiol. Chemie **36**, 36 (1902).

<sup>3)</sup> v. Lippmann, Berichte d. Deutschen chem. Gesellsch. **29**, 2651 (1896).

<sup>4)</sup> Ackermann, Zeitschr. f. physiol. Chemie **60**, 491 (1909).

<sup>5)</sup> M. Schenck, Zeitschr. f. physiol. Chemie **77**, 328 (1912); Archiv d. Pharmazie, **247** 466 (1909).

<sup>6)</sup> L. Brieger, Über Ptomaine. III. **34**. Berlin. 1886.

<sup>7)</sup> L. Brieger, Berliner klin. Wochenschr. **1887**, Nr. 44.

<sup>8)</sup> Kutscher, Zeitschr. f. Unters. d. Nahrungs- u. Genußm. **1905**, 528. — Ferner Wd. Gulewitsch, Zeitschr. f. physiol. Chemie **47**, 471 (1906).

<sup>9)</sup> J. Smorodinzew, Zeitschr. f. physiol. Chemie **80**, 218 (1912).

<sup>10)</sup> W. Achelis, Zeitschr. f. physiol. Chemie **50**, 10 (1906/07).

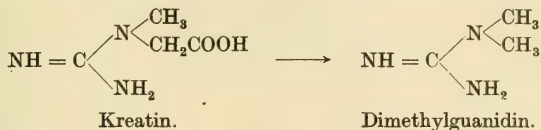
<sup>11)</sup> F. W. Koch, Journal of biol. Chemistry **12**, 313 (1912) und **15**, 43 (1913).

<sup>12)</sup> P. S. Henderson, Journ. of Physiol. **52**, 1 (1918).



Guanidingehalt des Muskels ab. In reichlicher Menge soll Methylguanidin nach Heyde<sup>1)</sup> im Harn verbrannter Tiere vorkommen.

Asymmetrisches Dimethylguanidin  $\text{NH} = \text{C} \begin{smallmatrix} \text{N}(\text{CH}_3)_2 \\ \text{NH}_2 \end{smallmatrix}$ , ist von Kutscher und Lohmann<sup>2)</sup> aus Hundeharn erhalten worden. Es wurde von Koch neben dem Methylguanidin im Harn parathyreoidektomierter Hunde gefunden. Sharpe<sup>3)</sup> isolierte es aus den Faeces tetaniekranker Kinder. Vielleicht entsteht es im Stoffwechsel aus dem Kreatin durch Kohlensäureabspaltung:



Eine von Engeland<sup>4)</sup> im Menschenharn aufgefundene Base besitzt nach Schenk<sup>5)</sup> eine andere Konstitution.

Unter dem Namen Vitiatin hat Kutscher<sup>6)</sup> ferner einen Harnbestandteil der Formel  $\text{NH}_2\text{—CNH—N}(\text{CH}_3)\text{—CH}_2\text{—CH}_2\text{—HN—CNH—NH}_2$  isoliert, in welchem sich ein Guanidin- und ein Methylguanidinrest finden.

Von den genannten Substanzen sind Guanidin, Methyl- und Dimethylguanidin pharmakologisch untersucht, die, soweit bekannt, qualitativ dieselbe Wirkung besitzen und darum zusammen besprochen werden sollen. Pharmakologisch geprüft sind außerdem das Dicyandiamidin (Guanylharnstoff) der Formel  $\text{NH} = \text{C} \begin{smallmatrix} \text{NH—CO—NH}_2 \\ \text{NH}_2 \end{smallmatrix}$ , ein Guanidin, in welchem ein H-Atom durch den Harnstoffrest  $\text{—CO—NH}_2$  ersetzt ist; ferner ein Aminoguanidin der Formel  $\text{NH} = \text{C} \begin{smallmatrix} \text{NH—NH}_2 \\ \text{NH}_2 \end{smallmatrix}$  und das aus diesem durch Kondensation mit Benzaldehyd gewonnene Benzalaminoguanidin  $\text{NH} = \text{C} \begin{smallmatrix} \text{NH—N=CH—C}_6\text{H}_5 \\ \text{NH}_2 \end{smallmatrix}$ . Kurz zu besprechen sind dann an dieser Stelle noch das Glykocyamin, die Guanidinessigsäure, der Formel  $\text{NH} = \text{C} \begin{smallmatrix} \text{NH—CH}_2\text{—COOH} \\ \text{NH}_2 \end{smallmatrix}$ , das bereits erwähnte Kreatin und endlich das Agmatin, welches aus dem Arginin durch Kohlensäureabspaltung entsteht.

**Physikalische Chemie.** Die Salze von Guanidin und Methylguanidin lösen sich, ähnlich den Salzen der quartären Ammoniumverbindungen, leicht in Wasser. Die freie Guanidinbase zerfließt an der Luft und zieht Kohlensäure an. Die auffallendste Veränderung, welche der Harnstoff mit der Substitution seines Sauerstoffes durch die Imidogruppe erfährt, ist die außerordentliche Zunahme seiner Basizität. Während der Harnstoff selbst kaum noch basische Eigenschaften besitzt, ist das Guanidin eine der stärksten organischen Basen und steht nach den Bestimmungen von Bredig<sup>7)</sup> zwischen Tetramethyl- und äthylammonium-

<sup>1)</sup> M. Heyde, Centralbl. f. Physiol. **25**, 441 (1911). — Ferner E. Vogt, Zeitschr. f. experim. Pathol. u. Therapie **11**, 207 (1912). — Heyde u. Vogt, Zeitschr. f. d. ges. exp. Med. **1**, 59 (1913).

<sup>2)</sup> Kutscher und Lohmann, Zeitschr. f. physiol. Chemie **48**, 422 (1906).

<sup>3)</sup> J. S. Sharpe, Biochem. Journ. **14**, 46 (1920) u. F. J. Nattrass and J. S. Sharpe, Brit. med. Journ. 1921, S. 238, zit. nach Chem. Zentralbl. 1921, **3**, S. 1175.

<sup>4)</sup> R. Engeland, Zeitschr. f. physiol. Chemie **57**, 49 (1908).

<sup>5)</sup> M. Schenk, Zeitschr. f. physiol. Chemie **77**, 346 (1912).

<sup>6)</sup> Kutscher, Zeitschr. f. physiol. Chemie **51**, 462 (1907).

<sup>7)</sup> G. Bredig, Zeitschr. f. physikal. Chemie **13**, 299 (1894).

hydroxyd, welche bekanntlich Kali und Natron an basischer Stärke nahezu gleichkommen. Entsprechend verhalten sich die Salze des Guanidins chemisch auch wie Alkalisalze und ihre Eigenschaften werden am besten verständlich, wenn man, nach dem Vorgange von Ostwald, das Guanidin in wässriger Lösung als einsäurige Ammoniumbase mit fünfwertigem Stickstoff auffaßt, als Guanidinium(Guanidonium)hydroxyd<sup>1)</sup>. Wie die Ammoniumbasen läßt sich auch das freie Guanidin, resp. Guanidiniumhydroxyd, nicht mit Äther oder Chloroform ausschütteln.

Interessant ist, daß das Natrium- und Guanidiniumion, die einander pharmakologisch nahestehen, genau dieselbe Wanderungsgeschwindigkeit<sup>2)</sup> und demgemäß äquimolekulare Lösungen der Natrium- und Guanidinsalze dieselbe Leitfähigkeit besitzen.

**Wirkung auf Fermente und Bakterien.** Wie erwähnt, konnte das Guanidin bei der Autolyse von Organen aufgefunden werden, muß also den Organfermenten gegenüber selbst beständig sein. Dies bestätigen die Untersuchungen von Pommerrenig<sup>3)</sup>, welcher fand, daß Organbrei, der mehrere Stunden bei 40° mit zugesetztem Guanidinsalz geschüttelt wurde, dieses nicht veränderte. Schon früher hatte Jordan<sup>4)</sup> festgestellt, daß Guanidin durch Digestion mit Kalbspankreas anscheinend nicht zersetzt wird. Auch durch Hefeferment (Arginase) wird es nach Shiga<sup>5)</sup> nicht angegriffen. Nach Emich<sup>6)</sup> ist es in gleicher Weise gegen Schimmelpilze und Bakterien beständig, besitzt aber keine stark antiseptischen Eigenschaften. Guanidin ist, wie Kawakita<sup>7)</sup> feststellte, für Chlorophyllpflanzen noch in 1<sup>0</sup>/<sub>100</sub> Lösung giftig. Pilzen, nach Kossowicz<sup>8)</sup> auch Schimmelpilzen, kann es als Stickstoff-, nicht als Kohlenstoffquelle dienen.

**Allgemeines Wirkungsbild.** Niedere Tiere. Das Guanidin zeigt seine charakteristische erregende Wirkung nach Luchsinger<sup>9)</sup> auch an Krebsen. Doch soll nach Versuchen von Sharpe<sup>10)</sup> an Hummern und Krabben der Angriffsort lediglich ein zentraler sein und die peripher erregende Wirkung fehlen.

**Frosch.** Injiziert man einem Wasser- oder Grasfrosch von 20—30 g die Menge von 1 mg salzsaurem Guanidin in den Brustlymphsack, so zeigt sich meist keine Wirkung. Dosen von 2—3 mg des Salzes sind dagegen an beiden Froscharten nach Fühner<sup>11)</sup> im allgemeinen deutlich wirksam; doch beobachtet man nach Art der Wirkung und Wirksamkeit der Dosen recht beträchtliche individuelle Unterschiede. Etwa 20 Minuten nach der Injektion unter die Brusthaut sieht man bei der Atmung des Frosches eine eigentümlich wogende Bewegung der Flanken. Nach dieser Zeit und oft schon früher treten fibrilläre (fasciculäre) Zuckungen in der Nähe der Injektionsstelle auf, also zunächst an den Vorder-

<sup>1)</sup> H. Großmann u. B. Schück, Chem.-Ztg. **30**, 1205 (1906).

<sup>2)</sup> G. Bredig, Zeitschr. f. physikal. Chemie **13**, 191 (1894).

<sup>3)</sup> E. Pommerrenig, Beiträge z. chem. Physiol. u. Pathol. **1**, 564 (1902).

<sup>4)</sup> A. Jordan, Kober's Arbeiten d. Pharmakolog. Institutes zu Dorpat. **11—12**, 253 (1895).

<sup>5)</sup> K. Shiga, Zeitschr. f. physiol. Chemie **42**, 507 (1904).

<sup>6)</sup> Emich, Monatshefte f. Chemie **12**, 23. Zitiert nach Malys Jahresber. **21**, 43 (1891).

<sup>7)</sup> J. Kawakita, Bullet. of the College of Agric. Tokio **6**, 181 (1904). Zitiert nach Chem. Centralblatt 1904, II, 248.

<sup>8)</sup> A. Kossowicz, Zeitschr. f. Gärungsphysiol. **2**, 84 (1912).

<sup>9)</sup> P. Grützner u. B. Luchsinger, Physiol. Studien. Leipzig 1882, S. 44.

<sup>10)</sup> J. S. Sharpe, Journ. of Physiol. **51**, 159 (1917).

<sup>11)</sup> H. Fühner, Nachweis u. Bestimmung v. Giften a. biologischem Wege. Berlin 1911, S. 79.

beinen und der Bauch- und Seitenmuskulatur, später auch in der Muskulatur des Rückens. Sehr auffällig sind dann die sich unter der Einwirkung des Guanidins einstellenden Bewegungen des Augapfels. Zuckungen in der Muskulatur des Oberschenkels erfolgen erst später, etwa nach  $\frac{3}{4}$  bis 1 Stunde. Bei diesen kleinen in den Brustlymphsack injizierten Mengen, deren Wirkung ungeschwächt mehrere Stunden bestehen bleibt, beobachtet man meist kein Fortschreiten der Zuckungen bis zu den Füßen, dagegen bei 5—10 mg. Die anfänglich rein lokale und dann langsam weiterschreitende Wirkung des Guanidins läßt sich am besten bei Injektion der Lösung in den Lymphsack eines Oberschenkels verfolgen<sup>1</sup>). Am sitzenden oder in Bauchlage fixierten Wasserfrosch beginnen einige Minuten nach der Injektion erst die Zehen des injizierten Beines und die Oberschenkelmuskeln zu zucken. Bald sieht man auch schon Zuckungen in der Hüftbeuge. Allmählich treten die Zuckungen, welche nach Verlauf von zehn Minuten in Oberschenkel und Hüftgegend sehr lebhaft geworden sind, weiter oben in der Flankengegend und den Rückenmuskeln auf. Man kann derart Frösche erhalten, welche die Guanidinzuckungen nur auf der einen Körperseite zeigen. Bei weiterem Aufsteigen ergreifen die Zuckungen Vorderbeine und Augenmuskulatur beiderseits rasch nacheinander, gehen dann auf die zweite Flanke über und hinab zum Oberschenkel und Fuß. Es dauert bei Injektion von 10 mg salzsaurem Guanidin in 1 ccm Wasser an fixierten Esculenten 20—30 Minuten, bis die Zuckungen im zweiten Fuß erscheinen. Nach Injektion größerer Guanidinsalzdosen (100 bis 200 mg) beobachtet man neben den Zuckungen einzelner Muskelpartien krampfartige Streckbewegungen der Beine und schließlich allgemeine Erschlaffung des Tieres. In diesem Stadium sind anfänglich vom freigelegten Nervus ischiadicus aus noch Zuckungen der Muskeln auszulösen. Schließlich aber reagiert die Muskulatur nur noch auf direkte Reizung. Das Herz stellt zuletzt seine Tätigkeit ein.

Während sich Frösche nach nur erregenden Guanidindosen im Verlauf eines Tages wieder vollkommen erholen, tritt an den gelähmten Tieren meist keine Erholung mehr ein.

Das Methylguanidin wirkt nach Gergens und Baumann<sup>2</sup>) an Fröschen genau in derselben Weise, wie das Guanidin.

Kröte. Bei Kröten beobachtet man neben den Zuckungen der Muskeln besonders eine Steifheit und Ungeschicklichkeit der Bewegungen unter Guanineinwirkung. Die Tiere bewegen sich nach Frank und Stern<sup>3</sup>) in eigenartigem Stelzengang mühsam von der Stelle, ähnlich wie barytvergiftete Kröten (Boehm).

Warmblüter. Das Bild der Vergiftung ist hier, wie schon Gergens und Baumann betonen, ein etwas anderes, als beim Frosch und auch hier individuell recht ungleich. Gegenüber den fibrillären Zuckungen treten am Warmblüter die allgemeinen Krampferscheinungen mehr in den Vordergrund.

An Kaninchen haben Gergens und Baumann überhaupt keine fibrillären Muskelzuckungen sehen können. Andere Autoren beschreiben solche. Sie zeigen sich beim Kaninchen aber jedenfalls weniger regelmäßig als bei Hund und Katze und sind, wie Rothberger<sup>4</sup>) hervorhebt, am Warmblüter mehr fasciculär als fibrillär, betreffen also größere Muskelpartien.

<sup>1</sup>) H. Fühner, Archiv f. experim. Pathol. u. Pharmakol. **58**, 6 (1907).

<sup>2</sup>) E. Gergens u. E. Baumann, Arch. f. d. ges. Physiol. **12**, 213 (1876).

<sup>3</sup>) E. Frank u. R. Stern, Arch. f. experim. Pathol. u. Pharm. **90**, 170 (1921).

<sup>4</sup>) J. Rothberger, Archiv f. d. ges. Physiol. **92**, 398 (1902).



Bei intravenöser Injektion traten in den Versuchen von Rothberger und auch in denen Roßbachs<sup>1)</sup> Zuckungen am Körper der Versuchstiere meist gleich im Anschluß an die Guanidininjektion auf. Kaninchen, welchen Gergens und Baumann 1 g. schwefelsaures Guanidin intravenös beibrachten, starben unter heftigen klonischen Krämpfen in kürzester Zeit. Dasselbe Quantum, subcutan beigebracht, bewirkte nach einer Stunde zuerst Unfähigkeit der Hinterbeine zu koordinierten Gehbewegungen, bald darauf klonische Krämpfe der Extremitäten, erschwerte Respiration und Tod. Ein Tier, welches in zwei-stündigen Intervallen 6 mal je 0,1 g bekam, zeigte keine Erscheinungen, starb aber am andern Tag nach weiteren 0,8 g. Ein anderes Tier starb schon nach der dritten an drei aufeinander folgenden Tagen gegebenen Dose von je 0,2 g unter Krämpfen. Pommerrenig beobachtete in seinen Versuchen mit kohlen-saurem Guanidin, welches er Kaninchen teils per os, teils subcutan beibrachte, daß sie nach Gaben von 0,5 g pro Kilo Tier in 3—5 Stunden zugrunde gingen. Sehr auffällig erscheint die eigentümliche, sich auch in den Versuchen von Gergens und Baumann zeigende Inkubationszeit in der Wirkung des Guanidins, trotzdem dasselbe eine leicht diffusible Substanz ist, welche sofort in den Harn übergeht. Wahrscheinlich sinkt die Ausscheidung oder Verarbeitung des Giftes im Organismus allmählich ab, wodurch erst spät die toxische, zum Tode führende Konzentration im Zentralnervensystem erreicht wird. Als sehr giftig an Kaninchen erwies sich ein von Rothberger gebrauchtes Präparat von kohlen-saurem Guanidin. Mittelgroße curarisierte Tiere starben stets schon nach intravenösen Gaben von 0,2 g. Der Tod erfolgte offenbar durch direkte Herzwirkung. Auch Dosen von 0,1 g erwiesen sich als stark giftig.

Katzen vertragen nach Rothberger intravenöse Dosen von Guanidin viel besser und unterliegen weniger der herzscheidigenden Wirkung.

An Hunden sind Versuche von Gergens und Baumann angestellt worden. Ein mittelgroßes Tier, welches 2 g schwefelsaures Salz in eine Fußvene erhalten hatte, zeigte sofort Lähmung der hinteren Extremitäten, zugleich heftiges Erbrechen und erschwerte Respiration. Bald war Gebrauchs-unfähigkeit aller Beine eingetreten. Bis zum Eintritt des Todes nach 2 Stunden lag das Tier unter heftigen krampfhaften Streckbewegungen der Beine auf der Seite. Bei einer kleinen Hündin, welche ein Gramm des Salzes subcutan erhalten hatte, trat erst eine Stunde nachher Erbrechen und bald darauf Lähmung der Beine ein. Zwei Tage lang zeigte sie angestrengte beschleunigte Atmung und krampfartige Streckungen der Beine. Am dritten Tage stellte sich Abort ein. Eine Woche lang lag das Tier apathisch da, ohne Nahrung anzunehmen und erst allmählich gingen die Lähmungen der Beine wieder zurück. Auch bei einem andern Hunde verliefen die Vergiftungserscheinungen nach 1 g des Salzes ähnlich. Dies Tier zeigte ferner fibrilläre Zuckungen, welche bei den anderen Tieren nicht gesehen und nur sehr undeutlich gefühlt werden konnten.

Frank, Stern und Nothmann<sup>2)</sup> beobachteten an weißen Mäusen bei tödlichen Dosen von salzsaurem Guanidin (4—5 mg auf 15 g Maus), subcutan injiziert, motorische Unruhe, deutlichen Tremor, bisweilen blitzartige Stöße durch die Extremitäten oder durch das ganze Tier. Die Tiere gehen dyspnoisch zugrunde. Nur wenig untertödliche Gaben machen gar keine Erscheinungen.

<sup>1)</sup> M. J. Roßbach, Archiv f. d. ges. Physiol. 13, 607 (1876).

<sup>2)</sup> E. Frank, R. Stern und M. Nothmann, Zeitschr. f. d. ges. exp. Mediz. 24, 343 (1921).

Bei Meerschweinchen bewirkten nach den Genannten Injektionen des Salzes von 10—20 mg auf 100 g Tier Tremor, beschleunigte Atmung, gehäufte Darmentleerung und erhebliche Unruhe. Scheinbar bereits erholte Tiere gingen noch 24—48 Stunden nach der Injektion ganz plötzlich ein. Sie fielen unvermittelt um, kühlten im Moment stark aus, und unter heftigen Krämpfen starben sie in kurzer Zeit.

Beim Kaninchen machen Gaben von 0,1—0,2 g pro Kilo sich bei einmaliger Injektion gar nicht, bei täglich wiederholter Einverleibung im wesentlichen durch Apathie und Gewichtsabnahme bis auf 60% des Anfangsgewichts bemerkbar. Bisweilen tritt geringfügiger Tremor und ein wenig reflektorische Übererregbarkeit hinzu. Eine einmalige Injektion hat auch beim Kaninchen nur dann erhebliche Symptome im Gefolge, wenn sie mit einer bereits subletalen Dose (0,3 pro Kilo) ausgeführt wird.

Hunde zeigen bei letalen Gaben wenig hervortretende Erscheinungen. Man sieht Tremor, Schreckhaftigkeit, Unruhe, gehäufte Defäkation, Speichelfluß, bisweilen Erbrechen. Anfangs macht sich eine leichte Steifigkeit des Ganges bemerkbar, später eine immer mehr zunehmende motorische Schwäche, vergesellschaftet mit Apathie. Bemerkenswert ist noch das heisere Bellen der Tiere.

Das eindrucksvollste Vergiftungsbild beim Warmblüter sahen Frank und seine Mitarbeiter an der Katze. Die Vergiftung pflegt tödlich zu enden bei einmaliger Gabe von 0,2—0,25 g pro Kilo oder nach Fuchs bei wiederholten täglichen Dosen von 0,1 pro Kilo. Das aus der Beobachtung einer größeren Anzahl von Tieren kombinierte Vergiftungsbild wird von den Genannten folgendermaßen beschrieben:

„Eine halbe bis dreiviertel Stunde nach der Injektion tritt gehäufte Defäkation und heftiges Erbrechen auf, das sich innerhalb einer Stunde wohl 10 mal wiederholen kann. Darauf folgt ein Stadium großer Mattigkeit und Apathie. Erst 5—6 Stunden nach der Einverleibung des Guanidins beginnt ein leichter universeller Tremor, zuerst an den Ohren, deutlich hervorzutreten, der sich im Laufe der nächsten 3 Tage außerordentlich steigert. Er ist absolut rhythmisch, sehr schnellschlägig und darf bei stärkster Intensität wohl als Schütteln bezeichnet werden. An der ruhigstehenden Extremität kann er fast vollständig fehlen, an der bewegten, z. B. beim Vorwärtssetzen oder in einer bestimmten fixierten Stellung, sofort aufs lebhafteste sich einstellen (Intensionstremor).“ Das Zittern erstreckt sich auch auf Augenlider und Stirnpartie, während nach Frank fasciculäres Zucken, d. h. arhythmisches Hüpfen einzelner Muskelbündel an der Katze und andern Warmblütern durchaus fehlt.

„Schon am ersten Tage, mehr noch an den folgenden, fällt eine nervöse Unruhe auf, die das Tier mitunter rastlos im Käfig umhertreibt. Vom zweiten Vergiftungstage ab sind die Katzen außerordentlich schreckhaft, besonders auf akustischen Reiz. Sie sind aber trotz des Zitterns und der Schreckhaftigkeit nicht etwa besonders aufgeregt; im Gegenteil, sie büßen ihr normales, temperamentvolles Verhalten ein, verkriechen sich ängstlich oder liegen apathisch im Käfig und sind freßunlustig. Mitunter springen sie plötzlich auf und blicken mit aufgerissenen Augen angstvoll um sich.“

„Sehr bald schon macht sich eine Häufung der dem Tiere eigentümlichen Bewegungskoordination bemerkbar, also ein immer öfter wiederholtes rasches Schütteln des Kopfes, Bewegen der Ohren, Blinzeln mit den Augen, Krauen mit der Hinterpfote hinterm Ohr, Putzen und Lecken der

Extremitäten und der Weichen mit der Schnauze, sowie Greif- und Scharrbewegungen. Man gewinnt den Eindruck, als ob diese Komplexe unmotiviert, gewissermaßen automatisch oder jedenfalls auf sonst unterschwelligem, reflektorischen Reiz hin ausgelöst seien.“

„Ganz allmählich entwickelt sich ferner eine Neigung der Tiere, bestimmte Haltungen und Stellungen anzunehmen. Vorzugsweise handelt es sich um eine Durchbeugung sämtlicher Gelenke bald der einen, bald der anderen vorderen Extremität. Die Vorderpfote kann volar so extrem im spitzen Winkel gebeugt sein, daß sie, den Oberarm fast erreichend, die Extremität beinahe zum Kreise schließt. Man findet diese Beugefixation sowohl beim stehenden als auch beim ruhenden Tiere; wenn es später müde auf seinen Extremitäten ruht, kann sich die Gliedmaße im Ellbogengelenk supinieren, so daß dann die gebeugte Pfote ein wenig von der Unterlage abgehoben, mit dem Dorsum manus nach vorne sieht. Statt der Beugung kommt selten auch eine Streckung der Pfoten bei gebeugtem Ellbogen vor. An den Hinterbeinen handelt es sich fast stets darum, daß sie im Knie- und Fußgelenk gestreckt, vom Boden erhoben werden. Diese Stellungen, insbesondere die extreme Beugestellung, erreichen nach Dauer und Häufigkeit ihr Maximum erst nach 48—96 Stunden; sie können wohl gut 3 Minuten innegehalten werden und sich in kurzen Intervallen fortwährend von neuem ausbilden. Eine Rigidität oder gar ein Krampf der Muskulatur ist dabei nicht bemerkbar, doch drängt sich der Gedanken auf, daß die Tetaniestellung des Menschen in solchen Dauerhaltungen vorgebildet ist. Gelegentlich kann die erhobene Pfote in ein relativ langsames, rhythmisches Wackeln geraten. Ähnliche Wackelbewegungen sind manchmal lange Zeit hintereinander am Kopfe wahrnehmbar.“

„Am 3. und 4. Tage machen sich ferner, besonders bei schwerer oder wiederholter Vergiftung, die bereits bei Mäusen und Meerschweinchen beschriebenen kurzen Tetani geltend, blitzartige Stöße durch den Kopf, den Rumpf, den Schwanz oder symmetrische Extremitäten, mitunter ein Zusammenzucken des ganzen Tierkörpers; gleichzeitige bruske Kontraktionen beider Hinterbeine können unfreiwillige Sprünge des Tieres herbeiführen.“

„Nicht selten bricht jetzt auf dem Höhepunkt der Vergiftung ganz unvermutet ein nur wenige Minuten andauernder Anfall von allgemeinen, rasch aufeinanderfolgenden, klonischen Zuckungen aus, mit nachfolgender Bewußtlosigkeit, welche unter heftigster Dyspnoe etwa eine Viertelstunde bestehen bleibt.“ Diese epileptiformen Anfälle treten bei der Vergiftung der Katzen durch Dimethylguanidin regelmäßig auf.

„An einen solchen Anfall kann sich, nachdem das Tier zunächst sich wieder erholt hat, eine außerordentliche Steigerung der blitzartigen Stöße anschließen; unaufhörlich und ganz arhythmisch kann stundenlang in buntem Wechsel bald die eine, bald die andere Extremität, bald ein Ohr, bald ein Augenlid oder der ganze Kopf, bald der Rumpf oder Schwanz diese brusken, ziemlich groben Zuckungen ausführen.“

„Sehr charakteristisch ist noch eine, nur in den ersten 24 Stunden nach der Vergiftung, bei wiederholter Injektion aber jedesmal von neuem auftretende Erscheinung“, die Frank als „Rückschlagszuckung“ bezeichnet. „Es handelt sich um eine sehr rasche, schleudernde Streckbewegung des beim Vorwärtsschreiten mitten in der Beugephase begriffenen Vorderbeines, seltener der hinteren Extremität. Meist ist es nur eine einzelne Streckung, welche die Beugung unterbricht, mitunter sind es aber auch mehrere Rückschläge, so daß dann die Ähnlichkeit mit dem ‚Wasserschütteln‘, das als charakteristisches Zeichen



der experimentellen Tetanie zuerst von Eiselsberg, später noch öfter beschrieben ist, besonders deutlich wird.“

„Erst am 5. oder 6. Tage beginnen bei nicht tödlicher Gabe alle Erscheinungen abzuklingen, und die Tiere erholen sich dann rasch. Hält man sich unter den angegebenen Dosen, so wird auch bei chronischer Vergiftung außer Apathie, Appetitlosigkeit und Abmagerung, rasch vorübergehender Unruhe und mäßig starkem Tremor wenig Auffälliges bemerkt.“

Bemerkenswert ist nach Frank, daß die Guanidinkatze eine besondere Empfindlichkeit gegen Äther zeigt, so daß selbst bei vorsichtiger Narkose leicht irreparabler Atemstillstand eintritt.

Über experimentelle Vergiftungen mit Methyl- und Dimethylguanidin am Warmblüter liegen die folgenden Angaben vor: Nach Jaffé<sup>1)</sup> ist das Methylguanidin für Kaninchen weniger giftig als das Guanidin, während Frank<sup>2)</sup> nach Versuchen an Katzen für das Dimethylprodukt eine achtmal höhere Giftigkeit berechnet. Achelis<sup>3)</sup> gab einem Hunde an zwei aufeinanderfolgenden Tagen je 0,6 g reines Chlorid der Base. Das Tier war in den nächsten beiden Tagen etwas matt, zeigte aber sonst keine auffälligen Vergiftungserscheinungen. Wie Heyde<sup>4)</sup> feststellte, sterben Mäuse nach Dosen von 0,5 mg unter Krämpfen und Atmungslähmung. An Kaninchen und Meerschweinchen hat Methylguanidinvergiftung nach Heyde Ähnlichkeit mit dem anaphylaktischen Schock: In beiden Fällen soll sich nach dem Tode Lungenstarre und mangelnde Gerinnungsfähigkeit des Blutes finden. Fühner<sup>5)</sup> konnte am Kaninchen und Loewit<sup>6)</sup> am Meerschweinchen eine derartige Lungenwirkung durch synthetisches Methylguanidinchlorhydrat nicht beobachten. Nach großen Dosen sterben Meerschweinchen an Atmungslähmung, aber ohne Bronchospasmus. Auch Schittenhelm<sup>7)</sup> widerlegte Heydes Angaben. Doch hat neuerdings wieder Klinger<sup>8)</sup> an Ratten anaphylaxieähnliche Atmungsstörungen beobachtet.

Auf den möglichen Zusammenhang von Guanidin- bzw. Methylguanidin-autointoxikation und manchen Erkrankungen, namentlich der Tetanie, wurde zuerst von Fühner<sup>9)</sup> im Jahre 1907 hingewiesen. Nachdem später durch die erwähnten Harnbefunde von Koch bei experimenteller Tetanie durch Epithelkörperchenexstirpation Beziehungen dieser Gifte zu dem genannten Symptomenkomplex festgestellt waren, wurden diese durch eingehende Arbeiten von Paton und Findley<sup>10)</sup> weiter geprüft. Sowohl die englischen Forscher, wie neuerdings Frank und seine Mitarbeiter, sehen die Methylguanidine als die Gifte der experimentellen, vielleicht auch der menschlichen Tetanie an. Doch weist Klinger<sup>11)</sup> darauf hin, daß sich die Guanidin- und Methylguanidinvergiftung von der experimentellen Tetanie bedeutend im Verhalten gegenüber der Wirkung von Kalksalzen unterscheidet. Während diese bei der postoperativen Tetanie prompt wirksam sind, sollen sie bei der Guanidinvergiftung des Warmblüters versagen. Heyde beschreibt dagegen eine positive Wirkung

<sup>1)</sup> M. Jaffé, Zeitschr. f. physiol. Chemie **48**, 466 (1906).

<sup>2)</sup> A. Frank, R. Stern, M. Nothmann, Zeitschr. f. d. ges. exp. Med. **24**, 362 (1921).

<sup>3)</sup> W. Achelis, l. c. S. 18.

<sup>4)</sup> M. Heyde, Centralbl. f. Physiol. **25**, 441 (1911).

<sup>5)</sup> H. Fühner, Münch. med. Wochenschr. **1912**, S. 853.

<sup>6)</sup> M. Loewit, Archiv f. experim. Pathol. u. Pharmakol. **73**, 15 (1913).

<sup>7)</sup> A. Schittenhelm, Verhandl. d. Kongr. f. inn. Med. **1913**, S. 47.

<sup>8)</sup> R. Klinger, Arch. f. experim. Pathol. u. Pharmakol. **90**, 140 (1921).

<sup>9)</sup> H. Fühner, Arch. f. experim. Pathol. u. Pharmakol. **58**, 19 (1907).

<sup>10)</sup> N. Paton and Findley, Quarterl. Journ. of exp. Physiol. **10**, 1916; zit. n. Frank.

<sup>11)</sup> R. Klinger, Archiv f. exp. Pathol. u. Pharm. **90**, 140 (1921).

des Calciumchlorids, das den Ausbruch der Methylguanidinvergiftung hemmt. Bemerkenswert erscheint noch, daß nach Versuchen von Bayer<sup>1)</sup> an Kaninchen, Katzen und Meerschweinchen Guanidinvergiftung zu ähnlicher Kalkverarmung des Serums führt, wie Epithelkörperchenentfernung.

Erwähnt sei ferner, daß Fuchs<sup>2)</sup> den Symptomenkomplex der Guanidinvergiftung an der Katze als choreatisch bezeichnet und daß nach ihm Guanidin eine Meningo-Myelo-Encephalitis hervorruft, so daß er in den Erscheinungen der epidemischen Encephalitis eine Guanidinautointoxikation sieht.

Guanidin und namentlich Methylguanidin erwies sich endlich in den Versuchen von Weichardt und Schwenk<sup>3)</sup> an der Maus als wirksam zur Entgiftung ermüdend wirkender Eiweißspaltprodukte (Kenotoxine), so daß die Genannten es für möglich halten, daß die Substanzen eine Rolle als physiologische Antikeno-toxine spielen.

**Tödliche Dosen.** Abgesehen davon, daß die Versuche der älteren Autoren mit verschiedenen Guanidinsalzen (Carbonat, Chlorhydrat, Sulfat) angestellt wurden, die sicherlich durchaus nicht alle chemisch rein waren und darum verschiedene Giftigkeit besaßen, liegen hier keine genaueren Toxizitätsbestimmungen vor. Für salzsaures Guanidin bestimmten 1921 Frank und seine Mitarbeiter die folgenden tödlichen Mengen: Für Wasser- und Grasfrösche von 30—70 g: 15—20 mg, Kröten ertragen mehr. Für Mäuse von 15 g Gewicht sind 4—5 mg tödlich. Meerschweinchen sterben nach Mengen von 10—20 mg pro 100 g Tier. Ratten nach Klinger bei 15—30 mg auf 100—150 g. Die Menge von 0,3 g pro Kilo ist nach Frank für Kaninchen subletal, für Hunde und Katzen ist dagegen 0,2—0,25 g pro Kilo letal.

**Ausscheidung.** Auf Grund qualitativer Reaktionen geben Gergens und Baumann<sup>4)</sup> an, daß Guanidin, welches Kaninchen subcutan in nicht tödlichen Dosen beigebracht wird, z. T. im Harn unverändert wieder erscheint, größtenteils aber im Organismus umgewandelt wird. Quantitativ hat Pommerenig<sup>5)</sup> das Verhalten des Guanidins im Tierkörper verfolgt: Nach ihm scheiden Kaninchen subcutan oder per os in sehr kleinen Mengen gegebenes Guanidincarbonat vollständig im Harn aus, während bei toxischen Dosen sich nur ein Bruchteil im Harn auffinden läßt. Auch an Hunden und Hühnern konnte subcutan oder per os gegebenes Guanidinsalz wieder teilweise im Harn nachgewiesen werden, während eine Vermehrung der Kreatinin- oder Guaninmenge im Harn nicht festgestellt werden konnte. Auch beim Methylguanidin, welches nach Jaffé<sup>6)</sup> und Achelis<sup>7)</sup> gleichfalls z. T. im Harn wieder ausgeschieden wird, läßt sich keine Steigerung der Kreatininmenge im Harn beobachten. Das Guanidin und sein Methylderivat sind nach den vorliegenden Untersuchungen im tierischen Organismus demnach keineswegs unangreifbar. Ihre Entgiftung im Tierkörper durch Umwandlung in Kreatin ließ sich aber bisher nicht feststellen. [Jaffé, Dorner<sup>8)</sup>, Riesser<sup>9)</sup>.]

Erwähnt sei noch, daß das Glykocyamin nach Jaffé und Dorner im Organismus des Kaninchens durch Methylierung in Kreatin umgewandelt wird.

<sup>1)</sup> G. Bayer, Zeitschr. f. d. ges. exp. Med. **27**, 191 (1922).

<sup>2)</sup> A. Fuchs, Wien. med. Wochenschr. **71**, 709 (1921).

<sup>3)</sup> W. Weichardt u. E. Schwenk, Zeitschr. f. physiol. Chemie **83**, 381 (1913).

<sup>4)</sup> E. Gergens u. E. Baumann, Archiv f. d. ges. Physiol. **12**, 205 (1876).

<sup>5)</sup> E. Pommerenig, Beiträge z. chem. Physiol. u. Pathol. **1**, 561 (1902).

<sup>6)</sup> M. Jaffé, Zeitschr. f. physiol. Chemie **48**, 466 (1906).

<sup>7)</sup> W. Achelis, Zeitschr. f. physiol. Chemie **50**, 10 (1906/07).

<sup>8)</sup> G. Dorner, Zeitschr. f. physiol. Chemie **52**, 266 (1907).

<sup>9)</sup> O. Riesser, Zeitschr. f. physiol. Chemie **86**, 434 (1913).

**Blut.** Nach der Untersuchung von Jordan wird das Blut durch Guanidin (salzsaures Salz) nicht beeinflusst. Die Substanz wirkt weder hämolytisch, noch verändert sie das spektroskopische Verhalten des Blutes. Immerhin tritt der Blutfarbstoff nach Versuchen von Höber<sup>1)</sup> rascher aus Blutkörperchen aus, welche in isosmotische Guanidiniumchloridlösung verbracht werden, als aus solchen in entsprechender Natriumchloridlösung. Tsurusaki<sup>2)</sup> fand, daß Guanidinsalze, ähnlich wie der Harnstoff, die spezifische Hämolyse hemmen und zwar dadurch, daß sie die Komplementwirkung beeinträchtigen.

**Blutdruck, Atmung, Herzmuskel, Gefäße.** Blutdruckversuche mit Guanidin sind von Jordan<sup>3)</sup> unter Roberts Leitung und später von Rothberger<sup>4)</sup> angestellt worden. In Jordans Versuchen an der Katze erwiesen sich Dezigrammdosen von salzsaurem Guanidin, intravenös injiziert, als wenig wirksam auf den Blutdruck. Derselbe stieg anfänglich etwas an und sank erst kurz vor dem Tode des Versuchstieres ab. Die Pulsfrequenz war z. T. vermehrt z. T. vermindert. Es wurden während des Versuches heftige Krämpfe beobachtet und Vaguslähmung bald nach Injektion der ersten Guanidindosen.

An der curarisierten künstlich respirierten Katze setzt nach Rothberger bei Injektion von Dezigrammdosen die Spontanatmung wieder ein. Die Atmung zeigt unregelmäßigen Charakter, da die Atembewegungen durch Zuckungen kompliziert werden, welche teils in der Thoraxmuskulatur, teils im Zwerchfell selbst ihren Sitz haben. Sie treten meist während der Expiration auf und erstrecken sich bei größerer Intensität auch auf den expiratorischen Stillstand, während die Inspiration fast immer frei von Zuckungen ist. Diese Zuckungen können, wie die durch Physostigmin hervorgerufenen, durch Atropin behoben werden, treten aber bei stärkerer Erregung des Zentralnervensystems, z. B. durch das dyspnoische Blut, meist wieder hervor. Der Einfluß, welchen wiederholte Guanidindosen auf die Atmung ausüben, besteht meist in bedeutender Vertiefung, seltener in Frequenzzunahme. Die unregelmäßige und seltene durch Guanidin hervorgerufene Spontanatmung am curarisierten Tier ist aber nicht imstande, den Sauerstoffbedarf des Organismus zu decken.

In Versuchen von Loewit<sup>5)</sup> mit chemisch reinem salzsaurem Methyguanidin an Meerschweinchen stieg der Blutdruck anfangs stark und fiel später ab. Der Tod der Tiere erfolgte durch Atmungslähmung. In derselben Weise soll die Substanz nach Heyde den Blutdruck des Hundes beeinflussen, während beim Kaninchen von vornherein Blutdrucksenkung beobachtet wurde.

Wie die herzscheidigende Wirkung des Guanidins am Warmblüter nach den Versuchen von Rothberger und Jordan erst bei größeren Dosen sich geltend macht, so zeigt sich dies entsprechend auch am Frosche. Nach Gergens und Baumann ist die Herzaktion am guanidinvergifteten Frosche durchaus unbeeinflusst. Das Herz arbeitet kräftig, ohne fibrilläre Zuckungen seiner Muskulatur, bei starker Füllung der Aorten. Putzeys und Swaen<sup>6)</sup> machten Versuche am gefensterten Frosche, welchem sie schwefelsaures Guanidin in Bauch- oder Schenkellymphsack injizierten. Kleine Dosen (3—20 mg) verursachen nach diesen Autoren eine lang andauernde Vermehrung der Herzfrequenz, die erst spät einer Verlangsamung Platz macht. Dosen von 50 mg

<sup>1)</sup> R. Höber, Zeitschr. f. physikal. Chemie **70**, 134 (1909).

<sup>2)</sup> H. Tsurusaki, Biochem. Zeitschr. **10**, 349 (1908).

<sup>3)</sup> A. Jordan, l. c. S. 268.

<sup>4)</sup> C. J. Rothberger, l. c. S. 412.

<sup>5)</sup> M. Loewit, Arch. f. experim. Pathol. u. Pharmakol. **73**, 12 (1913).

<sup>6)</sup> F. Putzeys u. A. Swaen, Archiv f. d. ges. Physiol. **12**, 597 (1876).



bewirken nur rasch vorübergehende Beschleunigung der Herzaktion, der eine ausgesprochene und lang anhaltende Verlangsamung folgt. Bei noch größeren Dosen sinkt die Herzfrequenz immer mehr und das Herz steht schließlich in Diastole still. Als Ursache der Herzwirkung nehmen Putzeys und Swaen erst Erregung, dann Lähmung „der intrakardialen Centra oder der beschleunigenden Fasern des Vagus“ an. Eingehender ist die Herzwirkung des Guanidins am Frosche von Harnack und Witkowski<sup>1)</sup> analysiert worden. Sie fanden, daß ähnlich wie Campher und Physostigmin auch das Guanidin den Muscarinstillstand des Froschherzens aufhebt und daß Vagusreizung bei den mit Guanidin vergifteten Fröschen keinen Herzstillstand verursacht. Diese Wirkung ist aber nicht auf eine Lähmung der Vagusenden, sondern auf direkte Reizwirkung des Guanidins auf die motorischen Apparate des Herzens zurückzuführen.

Nach Burns und Watson<sup>2)</sup> bewirkt Guanidin erst Accelerans-, dann Vagusreizung am Froschherzen.

Versuche am isolierten Froschherzen unter Verwendung des Williams-schen Apparates sind von Jordan ausgeführt worden. Erst Guanidinkonzentrationen 1 : 500 erwiesen sich hier als schädlich, während solche von 1 : 5000

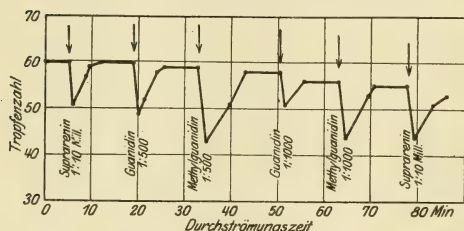


Abb. 1. Wirkung von salzs. Guanidin und salzs. Methylguanidin in Vergleichung mit salzs. Suprarenin am Froschgefäßpräparat.

falls nicht imstande, den im Selachierblut normal vorkommenden Harnstoff zu ersetzen, sondern wirkt auch hier, in dem Harnstoffgehalt entsprechenden Dosen, toxisch.

Nach Putzeys und Swaen wirkt das Guanidin auf die Lymphherzen des Frosches wie auf das Herz erst beschleunigend, dann verlangsamen.

Der in den Blutdruckversuchen beobachtete Blutdruckanstieg dürfte auf Gefäßkontraktion zurückzuführen sein. Jedenfalls bewirkt sowohl Guanidin wie Methylguanidin am Froschgefäßpräparat (Läwen-Trendelenburg) kräftige Kontraktion [Fühner<sup>5)</sup>]. Aus Abb. 1 ist die Beeinflussung der Tropfen-zahl durch salzsaures Guanidin und Methylguanidin zu ersehen. Verglichen mit salzsaurem Suprarenin wirken Guanidin 1 : 500 und Methylguanidin 1 : 1000 etwa so stark gefäßverengernd wie ersteres in der Verdünnung 1 : 10 Millionen.

<sup>1)</sup> E. Harnack u. L. Witkowski, Archiv f. experim. Pathol. u. Pharmacol. **5**, 429 (1876).

<sup>2)</sup> D. Burns and Al. Watson, Journ. of Physiol. **52**, 88 (1918); **53**, 386 (1919).

<sup>3)</sup> G. Rosenow, Zeitschr. f. d. ges. experim. Med. **12**, 263 (1921).

<sup>4)</sup> R. Bompiani, Zeitschr. f. allg. Physiol. **15**, 302 (1913).

<sup>5)</sup> Vgl. W. Teschendorf, Biochem. Zeitschr. **118**, 268 (1921).

bis 1000 keine deutliche Einwirkung zeigten. Bei erstgenannter Konzentration nahm die Herztätigkeit allmählich ab, und mit dem definitiven Stillstand war das Herz tot und konnte durch Auswaschen nicht wiederbelebt werden. Nach Rosenow<sup>3)</sup> ist die Herzwirkung dagegen reversibel.

Ähnlich ist die Wirkung des Guanidins am isolierten Selachierherzen. Guanidin ist nach Bompiani<sup>4)</sup> jeden-

**Skelettmuskel, motorisches Nervenende.** Die Wirkung des Guanidins auf die quergestreifte Muskulatur, namentlich des Kaltblüters, ist die bei weitem auffälligste der Substanz. Sie ist von den verschiedenen Untersuchern auch am eingehendsten geprüft worden. Schon die Versuche von Gergens und Baumann ergaben, daß die typischen fibrillären oder fasciculären Zuckungen, welche die Froschmuskulatur nach der Einwirkung von Guanidin und Methylguanidin zeigt, peripher bedingt sind: Sie treten nach der Zerstörung des Rückenmarks in gleicher Weise auf, wie am intakten Tier, verschwinden nicht nach der Durchschneidung des Plexus ischiadicus, persistieren auch noch an der abgeschnittenen Extremität, und sie treten auch auf an in Guanidinlösung eingelegten Froschmuskeln. Am isolierten Gastrocnemius einer Temporarie (*Rana fusca*) graphisch registrierte Zuckungen zeigt Abb. 2. In dem Versuche wurde der betreffende Muskel in eine Lösung von 1 Teil salzsaurem Guanidin in 1000 Teilen Ringerlösung eingehängt. Die Zuckungen begannen

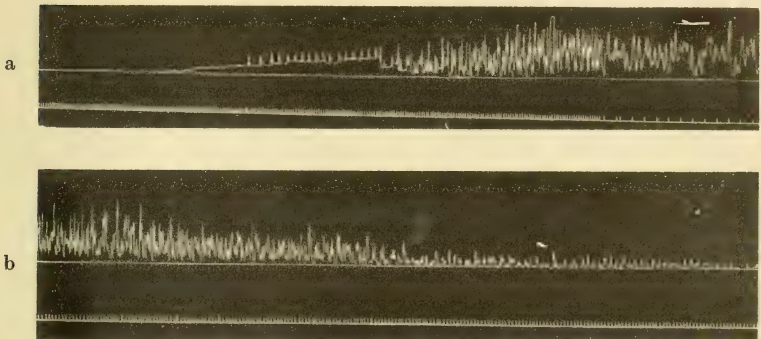


Abb. 2. a) Wirkung von salzs. Guanidin 1:1000 am isolierten Gastrocnemius von *Rana fusca*.  
b) Zuckungen desselben Muskels in Ringerlösung nach Guanidinlähmung. Zeit = Sekunden.  
(Nach Fühner.)

nach 4 Minuten, waren anfangs schwach und selten, wurden aber bald häufiger und kräftiger und behielten etwa 5 Minuten lang maximale Stärke bei. Allmählich wurden sie dann kleiner und verschwanden nahezu vollständig. Der nur noch minimale Zuckungen zeigende Muskel wurde in dem Versuche darauf in Ringerlösung übertragen. In dieser kehrten, wie Abb. 2b zeigt, und worauf unten noch zurückzukommen ist, die Zuckungen noch einmal in maximaler Intensität wieder und sanken allmählich ab. Optimale lang anhaltende Zuckungen an isolierten Gastrocnemien und Sartorien erhält man in Lösungen des salzsauren Guanidins 1 : 2000—1 : 5000. Am eindrucksvollsten läßt sich die Erscheinung an abgeschnittenen abgehäuteten Füßen verfolgen (Fühner).

Nach der Beobachtung von Gergens und Baumann treten die Guanidin-zuckungen am curarisierten Frosche nicht auf und man kann dieselben in jedem Stadium der Vergiftung durch Curare rasch zum Verschwinden bringen. Daraus schlossen die Autoren, daß das Gift nicht direkt auf die Muskeln wirkt, sondern daß der die Zuckungen auslösende Reiz im Verlaufe der Nerven,

vielleicht auf „die Endapparate selbst“ ausgeübt wird. Gegenüber diesem vorsichtigen Schlusse über den Angriffsort der peripheren Guanidinwirkung wurde von späteren Darstellern<sup>1)</sup> auf Grund der antagonistischen Versuche von Gergens und Baumann kurzerhand angenommen, daß das Guanidin die motorischen Nervenendigungen in der quergestreiften Muskulatur erregt. Diese Annahme ist unberechtigt, da der antagonistische Giftversuch nicht ohne weiteres Aufschluß über die Lokalisation von Giftwirkungen gibt<sup>2)</sup>. Überdies ist das motorische Nervenende als Angriffsort der Curarinwirkung neuerdings von Langley, allerdings auch wieder auf Grund antagonistischer Giftversuche, in Frage gestellt worden. Der Nachweis, daß die Guanidinwirkung wirklich eine Nervenendwirkung ist, wurde erst von Fühner<sup>3)</sup> erbracht, der zugleich zeigte, daß der Angriffsort dieser erregenden Wirkung mit größerer Sicherheit festzustellen ist als derjenige der lähmenden Wirkung des Curarins. Die Guanidinwirkung muß nach Fühner eine Nervenwirkung sein, da sie am Froschmuskel nach Nervendegeneration nicht mehr auftritt, da sie durch den Anelektrotonus unterdrückt werden kann und da die nervenfreien Sartoriusenden keine Guanidinzuckungen zeigen. Daß sie eine Nervenendwirkung ist, geht daraus hervor, daß am Nervmuskelpreparat beim Einlegen des Nervenstammes keine Guanidinzuckungen auftreten. Die Versuche Fühners wurden an Wasserfröschen angestellt. In einer auf Veranlassung von Langley unternommenen Nachprüfung suchte Camis<sup>4)</sup> die Angaben von Fühner zu entkräften. Dieser zeigte aber in einer zweiten an zahlreichen Grasfröschen und Kröten ausgeführten Untersuchung<sup>5)</sup>, daß die Angaben von Camis falsch sind und erweiterte seine früheren Ergebnisse dahin, daß nach Nervendurchschneidung (Ischiadicus) die operierten Tiere erst einen Zeitraum durchlaufen, in welchem die Guanidineinwirkung auf die excidierten Muskeln vollkommen erfolglos bleibt; daß sie aber späterhin wieder wirksam werden kann: Diese erneute Reaktionsfähigkeit ist entweder auf Nervenregeneration zurückzuführen oder sie stellt eine pathologische Erscheinung des degenerierenden Muskels dar. Letztere wurde namentlich an Kröten, erstere an Fröschen beobachtet.

Die periphere, anscheinend erregende Wirkung des Guanidins am Frosch ist, wie Fühner<sup>6)</sup> 1920 nachwies, sicherlich zum Teil, vielleicht ausschließlich eine erregbarkeitssteigernde gegenüber chemischen Reizen. Als solche Reizsubstanz kommt vielleicht das Natriumchlorid in Betracht. Eine gesteigerte galvanische periphere Erregbarkeit unter der Einwirkung von Guanidin und seinen Methylderivaten konnten Frank, Stern und Nothmann<sup>7)</sup> an Kaninchen und Katzen nachweisen.

Wie erwähnt, gehen die Guanidinzuckungen des Froschmuskels, welcher in stärkere Lösungen eingelegt wurde, nach einiger Zeit vorüber. Auf die Erregung der motorischen Nervenenden folgt nach Fühner eine periphere curarinartige Lähmung. Diese läßt sich sowohl am isolierten Nervmuskelpreparat wie am ganzen Frosch nach größeren Guanidindosen feststellen und wurde auch

<sup>1)</sup> Vgl. A. J. Kunkel, Handbuch d. Toxikologie. Jena 1901, S. 572. — H. H. Meyer u. R. Gottlieb, Experim. Pharmacologie. 2. Aufl. Berlin 1911, S. 9.

<sup>2)</sup> Vgl. R. Magnus, Ergebn. d. Physiol. 7, 56 (1908). — H. Fühner, Archiv f. experim. Path. u. Pharm. 82, 206 (1917).

<sup>3)</sup> H. Fühner, Archiv f. experim. Pathol. u. Pharmacol. 58, 1 (1907).

<sup>4)</sup> M. Camis, Journ. of Physiol. 39, 73 (1909/10).

<sup>5)</sup> H. Fühner, Archiv f. experim. Pathol. u. Pharmacol. 65, 401 (1911).

<sup>6)</sup> H. Fühner, Archiv f. experim. Pathol. u. Pharm. 88, 189 (1920).

<sup>7)</sup> E. Frank, R. Stern, M. Nothmann l. c.



von Meighan<sup>1)</sup> und Grant<sup>2)</sup> beschrieben. Die Wirkung ist reversibel: Beim Einlegen eines guanidingelähmten Muskels in Ringerlösung tritt die Guanidinerregung wieder auf, wie schon oben gezeigt wurde. Es ist mit Sicherheit anzunehmen, daß die lähmende Guanidinwirkung denselben Angriffsort hat, wie die erregende. Am Curarin, das ohne vorhergehende Erregung lähmt, läßt sich der Angriffsort der Wirkung nicht direkt bestimmen, hingegen am erst erregenden Guanidin. Die Beobachtung von Fühner über die Curarinwirkung des Guanidins und ihr Angriffsort am motorischen Nervenende machen es wahrscheinlich, daß, entgegen der Annahme Langleys, auch das Curarin in erster Linie das motorische Nervenende lähmt. Daneben kommt vielleicht, wie dies Fühner<sup>3)</sup> schon 1907 hervorgehoben hat, für Curarin und Guanidin noch ein muskulärer Angriffsort (Sarkoplasma?) in Frage. Frank und Stern<sup>4)</sup> suchen neuerdings, auch wieder auf Grund antagonistischer Versuche, nachzuweisen, daß das Guanidin an der „rezeptiven“ Substanz des Sarkoplasmas angreift.

Wie schon im physikalisch-chemischen Teil erwähnt wurde, steht das Guanidin dem Natrium in seinen Eigenschaften nahe. Dies äußert sich, nach Fühner, auch in seinem pharmakologischen Verhalten. Die Wirkung des Guanidinsalzes ist als Wirkung des einwertigen Guanidiniumions aufzufassen, welches das organische Analogon des Natriumions darstellt. Wie die Natriumsalze steigern Guanidinsalze die Leistungsfähigkeit des Muskels und wie diese erzeugen sie Neigung zur Contractur. Eine Lösung von 1,1% Guanidiniumchlorid ist mit einer solchen von 0,7% Natriumchlorid äquimolekular und gleichzeitig isosmotisch. Muskeln, in diese Lösung eingehängt, zeigen darin, solange sie leben, keine Gewichtsveränderung, verhalten sich hier also wie in Lösungen der anorganischen Elektrolyte. Die Schädigung (Abnahme der direkten Erregbarkeit), welche ein Muskel in dieser Lösung erfährt, ist geringer, als in Lösungen von Kalium- und Ammoniumchlorid, aber bedeutender, wie in Natriumchloridlösungen. Durch Zusatz von Calciumchlorid kann die schädigende Wirkung der reinen Guanidinsalzlösung wie diejenige der anorganischen Alkalisalze verringert werden. Auch eine von Höber und Waldenberg<sup>5)</sup> angestellte Untersuchung am Ruhestrom des Froschsartorius zeigt, daß Natrium- und Guanidinsalze in ihrem Einfluß auf das elektrische Verhalten der Muskeln einander nahestehen.

Zu erwähnen ist an dieser Stelle noch eine interessante ältere Beobachtung von Luchsinger<sup>6)</sup> über die Abhängigkeit der Guanidinzuckungen von der Temperatur. Luchsinger injizierte vier gleichgroßen Fröschen je 10 mg kohlensaures Guanidin subcutan in den Brustlymphsack. Sobald die Guanidinwirkung begann, setzte er einen Frosch in Eiswasser, den zweiten in Wasser von 25°, den dritten in solches von etwa 32° und den vierten ließ er in Zimmertemperatur von 18° sitzen. Nach kurzer Zeit verschwanden die fibrillären Zuckungen beim Eisfrosch und kamen erst wieder, wenn das dem kalten Bad entnommene Tier wieder höhere Temperatur angenommen hatte. Der Frosch in Zimmertemperatur und noch mehr derjenige im Wasser von 25° zeigten intensive Guanidinzuckungen, während das nur wenig höher erwärmte Tier keine Guanidinwirkung erkennen ließ, sondern ganz normal erschien. Das Guanidin

<sup>1)</sup> J. S. Meighan, Journ. of Physiol. **51**, 51 (1917).

<sup>2)</sup> M. H. Grant, Journ. of Physiol. **54**, 79 (1920).

<sup>3)</sup> H. Fühner, Archiv f. experim. Pathol. u. Pharmakol. **58**, 44 (1907).

<sup>4)</sup> E. Frank u. R. Stern, Archiv f. experim. Pathol. u. Pharmakol. **90**, 168 (1921).

<sup>5)</sup> R. Höber u. H. Waldenberg, Archiv f. d. ges. Physiol. **126**, 341 (1909).

<sup>6)</sup> P. Grützner u. B. Luchsinger, Physiologische Studien. Leipzig 1882, S. 44.

setzt also, um typisch seine Wirkung äußern zu können, gute Erregbarkeit der motorischen Nervenenden voraus.

Nach Roßbachs<sup>1)</sup> Untersuchung sind auch am Warmblüter (Kaninchen) die etwa auftretenden Muskelzuckungen peripher bedingt: Sie blieben bestehen nach Ischiadicusdurchschneidung. Intravenöse Dosen von 0,1 g Guanidincarbonat zeigten keine Beeinflussung der Muskelkurven. Erst bei größeren Dosen nahm die Höhe der Zuckungskurven fortschreitend zu; dabei zeigte sich Plateaubildung und Neigung zu Contracturen. Diese Veränderung der Zuckungskurven war aber nur bei indirekter Reizung zu konstatieren. Bei direkter Reizung zeigte das Myogramm keine Veränderung oder sie kam erst bei sehr großen Dosen (0,8 g Guanidincarbonat) zustande.

**Glatte Muskulatur.** Am isolierten Warmblüterdarmstück (Kaninchen) bewirkt Guanidin nach Fühner<sup>2)</sup> in stärkerer Konzentration (1 : 1000) Tonusanstieg, ebenso am isolierten aufgeschnittenen Ring des Froschmagens. Schwächere Verdünnungen, die keine Kontraktion mehr hervorrufen, sind gleichwohl nicht ohne Einfluß: sie wirken, im Gegensatz zur erregenden Wirkung der stärkeren Lösungen, erregbarkeitssteigernd, ähnlich dem Physostigmin, wie sich durch die Verstärkung der Wirkung verschiedener Gifte zeigen läßt (vgl. Synergismen).

An der glatten Muskulatur des Blutegels bewirkt Guanidin dagegen niemals Tonusanstieg, sondern in stärkeren Konzentrationen Erschlaffung. Die erregbarkeitssteigernde Wirkung ist dagegen auch am Blutegelpräparat nachzuweisen.

**Zentralnervensystem.** Bei größeren Guanidindosen zeigen sich am Frosch neben der lokalen Muskelwirkung krampfartige Streckbewegungen, welche von Gergens und Baumann<sup>3)</sup> auf eine das Rückenmark erregende Wirkung des Guanidins zurückgeführt wurden. Nach Putzeys und Swaen<sup>5)</sup> folgt auf diese zentrale Erregung zentrale Lähmung, eine Wirkung, welche von Fühner bestätigt, von den früheren Untersuchern aber übersehen worden war. Auch beim Warmblüter ist nach Rothberger<sup>4)</sup> die Wirkung auf das Zentralnervensystem eine entsprechende. Der in Krämpfen, Dyspnoe, Erbrechen usw. sich äußern den Reizung des Zentralnervensystems folgt eine bis zur Lähmung fortschreitende Herabsetzung der Erregbarkeit, wie sie in Rothbergers Versuchen an überlebenden Tieren als Fehlen des Cornealreflexes, Ausbleiben willkürlicher Bewegungen und allgemeiner Hinfälligkeit zum Ausdruck kam. Die dabei beobachtete verlangsamte tiefe Atmung spricht für eine Herabsetzung der Erregbarkeit des Atemzentrums, dessen Lähmung bei den langsam verlaufenden Vergiftungsfällen die Todesursache sein dürfte.

**Auge.** Nach Putzeys und Swaen<sup>5)</sup> erweitert sich die Froschpupille sowohl beim Aufträufeln von Guanidinlösungen auf das Auge, wie nach Injektionen in den Lymphsack. An der Katze macht das Guanidin nach Jordans<sup>6)</sup> Prüfung Pupillenerweiterung durch Reizung des pupillenerweiternden Zentrums, an der Taubeniris ist es ohne Einfluß. [Meyer<sup>7)</sup>.]

<sup>1)</sup> M. J. Roßbach, Archiv f. d. ges. Physiol. **13**, 615 (1876) und Roßbach u. Clostermeyer, Pharmacolog. Untersuch. a. d. Institut zu Würzburg. Bd. III, 11 (1882).

<sup>2)</sup> H. Fühner, Archiv f. experim. Pathol. u. Pharmacol. **82**, 51 (1917).

<sup>3)</sup> Gergens u. Baumann, l. c. u. E. Gergens, Archiv f. d. ges. Physiol. **13**, 597 (1876).

<sup>4)</sup> C. J. Rothberger, l. c. S. 416.

<sup>5)</sup> F. Putzeys u. A. Swaen, Pflügers Archiv **12**, 621 (1876).

<sup>6)</sup> A. Jordan, l. c. S. 269.

<sup>7)</sup> H. Meyer, Archiv f. experim. Pathol. u. Pharmacol. **32**, 113 (1893).

**Antagonismen.** Wie schon Gergens und Baumann fanden, werden die Guanidinzuckungen durch Curare unterdrückt. Umgekehrt können aber größere Guanidindosen nach Rothberger<sup>1)</sup> infolge ihrer anfänglich erregenden Wirkung die Curarewirkung am Säugetier wenigstens teilweise verdrängen, so daß der erst unerregbare Ischiadicus wieder auf elektrische Reizung antwortet und Spontanatmung zurückkehrt. Vollständige Erholung der Versuchstiere tritt aber nicht ein, vielleicht weil sich auch am Warmblüter die Curarinwirkung des Guanidins zu der des Curare addiert.

Nach Frank und Stern<sup>2)</sup> verhindern auch verhältnismäßig kleine Mengen von Cocain und Novocain, dagegen erst größere Mengen von Atropin bzw. 1-Hyosciamin die Guanidinzuckungen an Frosch und Kröte.

Wichtig ist dann noch die Beobachtung von Fühner<sup>3)</sup>, welche von Yagi<sup>4)</sup> und anderen Untersuchern bestätigt wurde, daß die Guanidinzuckungen an Fröschen durch Calciumchlorid unterdrückt werden können und daß mit Calciumchlorid vorbehandelte Tiere keine Guanidinzuckungen zeigen. Diese Tatsache gewinnt namentlich Bedeutung im Hinblick auf die krankhafte Er-

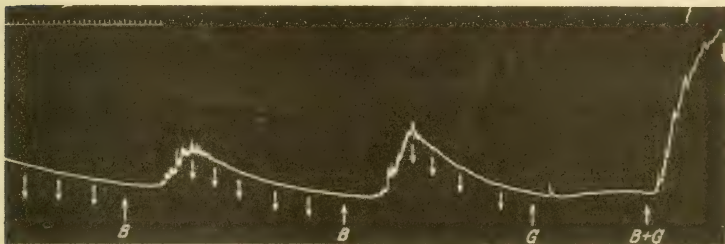


Abb. 3. Synergismus am zentrenfreien Blutegelpräparat. Wirkung von Bariumchlorid (B) 1:20000 2 mal je 12 Minuten. Salzs. Guanidin (G) 1:5000 20 Minuten. Mischung (B+G) 12 Minuten. Bei ↓ Auswaschungen. (Nach Fühner.)

scheinung der Tetanie, wie sie bei rachitischen Kindern und im Tierversuch nach Parathyreoidektomie auftritt. Vielleicht wird dieser Zustand, wie oben ausgeführt wurde, durch nicht entgiftetes Guanidin und seine Methyllderivate hervorgerufen und kann durch Kalksalze günstig beeinflußt werden.

Nach Henderson<sup>5)</sup> können die Guanidinzuckungen auch durch Mannit, Rohr- und Traubenzucker unterdrückt werden.

**Synergismen.** Man findet nicht selten Froschmuskeln, welche beim Einlegen in die verhältnismäßig schwache Guanidinlösung 1:10000 keine Zuckungen zeigen. Läßt man sie eine halbe Stunde in solcher Lösung und verbringt sie dann in eine Lösung von Bariumchlorid 1:5000, die an sich auch keine Kontraktionen hervorruft, so erhält man bald nach dem Einlegen starke Zuckungen. Es handelt sich hierbei um eine ausgesprochene Wirkungspoten-

<sup>1)</sup> C. J. Rothberger, l. c. S. 409.

<sup>2)</sup> E. Frank u. R. Stern, Archiv f. experim. Pathol. u. Pharmakol. **90**, 174 (1921).

<sup>3)</sup> H. Fühner, Zentralbl. f. Physiol. **20**, 838 (1906) und Archiv f. experim. Pathol. u. Pharmakol. **58**, 15 (1907).

<sup>4)</sup> S. Yagi, Arch. internat. de Pharmacodyn. et d. Thérap. **22**, 266 (1912).

<sup>5)</sup> V. E. Henderson, Zentralbl. f. Physiol. **24**, 519 (1910).



zierung, wobei das Guanidin als erregbarkeitssteigernde Substanz die erregende Wirkung des Baryts verstärkt [Fühner<sup>1)</sup>]. Die Mischung beider wirkt sicherlich doppelt so stark, wie Baryt oder Guanidin allein.

Ähnliche Wirkungspotenzierung wurde von Fühner<sup>2)</sup> auch vor allem mit Baryt und Guanidin an der glatten Muskulatur des Blutegels, am Froschmagenring und an isolierten Darmstücken beobachtet. Abb. 3 zeigt einen entsprechenden Versuch am zentrenfreien Blutegelpräparat (Fühner). Wiederholtes Einhängen des Präparates in eine Barytlösung 1 : 20 000 hatte nur schwache Kontraktion zur Folge. Wurde das Präparat dann 20 Minuten lang mit einer Lösung von salzsaurem Guanidin 1 : 5000 vorbehandelt, so bewirkte die ursprüngliche Barytlösung (der Guanidin zugesetzt wurde) starke Zusammenziehung.

Wirkungsverstärkung beobachtete Fühner am Blutegelpräparat ferner von Guanidin mit Chinin zusammen, und am Froschmagenring in der Kombination mit Acetylcholin. Auch am Kaninchen scheint Guanidin nach Frank, Stern und Nothmann die schwache Darmwirkung des Acetylcholins zu potenzieren. Synergismus von Guanidin und Pikrotoxin beobachteten die Genannten gleichfalls am Kaninchen. Nach Burns und Watson<sup>3)</sup> soll die Blutdruckwirkung des Adrenalins an der Katze durch Guanidin gesteigert werden.

### Dicyandiamidin.

Dicyandiamidin (Guanylharnstoff) wurde von Gergens und Baumann gelegentlich ihrer Guanidinuntersuchung im Tierversuch geprüft. Weder bei Fröschen noch bei Säugetieren konnten toxische Erscheinungen durch die Substanz hervorgerufen werden. Bei Kaninchen blieb auf Dosen von 1,5 g jegliche Vergiftungserscheinung aus. Stutzer und Söll<sup>4)</sup> verabreichten Meerschweinchen und Hunden reines neutrales Guanylharnstoffchlorhydrat per os. Ein Hund ertrug, im Verlauf mehrerer Tage gegeben, 4,5 g pro Kilo Körpergewicht ohne jede Schädigung. Hingegen starben Meerschweinchen schon bei geringeren als den genannten Dosen pro Kilo Tier.

### Aminoguanidin.

Dieses Produkt ist unter den Abkömmlingen des Guanidins allein genauer untersucht, und zwar von Koberts Schüler Jordan<sup>5)</sup>. Die Substanz unterscheidet sich in ihrer Wirkung nicht nennenswert vom Guanidin selbst: Nur sind zur Erzielung gleicher Wirkung größere Dosen erforderlich und die Wirkung tritt später ein. Bei der nahen chemischen Verwandtschaft des Aminoguanidins und Hydrazins erscheint es bemerkenswert, wie viel giftiger letzteres ist. Für die intensivere Gesamtgiftwirkung des Hydrazins maßgebend mag seine Blutwirkung sein, welche dem Aminoguanidin vollkommen fehlt.

### Benzalaminoguanidin.

Dies Produkt entsteht durch Einwirkung von Benzaldehyd auf Aminoguanidin. Es besitzt nach Jordan eine dem Benzaldehyd ähnliche Wirkung,

<sup>1)</sup> H. Fühner, Arch. f. experim. Pathol. u. Pharmakol. **88**, 179 (1920).

<sup>2)</sup> H. Fühner, Arch. f. experim. Pathol. u. Pharmakol. **82**, 51 (1917).

<sup>3)</sup> D. Burns and Al. Watson, Journ. of Physiol. **53**, XCIX (1919).

<sup>4)</sup> A. Stutzer u. J. Söll, Biochem. Zeitschr. **25**, 215 (1910).

<sup>5)</sup> A. Jordan, l. c. S. 270.

welche sich am Warmblüter in epileptiformen Krämpfen äußert. Auffallenderweise fehlt die für Guanidin, Methylguanidin und Aminoguanidin so charakteristische Wirkung auf den Froschmuskel diesem Produkte vollständig, wie überhaupt der Guanidinkomplex in ihm fast nicht mehr zur Geltung kommt.

### Glykocyamin.

Das Glykocyamin, die Guanidinessigsäure, wird, wie weiter oben bereits erwähnt, im Tierkörper methyliert zum Kreatin. Nach Dorner<sup>1)</sup> zeigen Dosen der Substanz von 1—3 g an Kaninchen außer leicht abführender Wirkung keine Giftwirkung. Auch in den Versuchen von Stutzer und Söll<sup>2)</sup> an Meeresschweinchen erwies sie sich als ungiftig. Die Guanidinmuskelwirkung wird, wie beim Kreatin, sicherlich auch beim Glykocyamin fehlen.

### Kreatin.

Vom Kreatin, der Methylguanidinessigsäure, welches bei den Aminosäuren ausführlicher besprochen wird, sei hier lediglich erwähnt, daß es nach der Prüfung von Fühner<sup>3)</sup> am isolierten Froschmuskel nicht mehr die Guanidinmuskelwirkung besitzt.

### Agmatin.

Das Agmatin (Aminobutylenguanidin), eine von Kossel<sup>4)</sup> im Heringsperma entdeckte Base, entsteht, wie oben erwähnt, aus der entsprechenden Aminosäure, dem Arginin, durch Kohlensäureabspaltung. Engeland und Kutscher<sup>5)</sup> fanden es im Mutterkorn (s. d.) und glauben, daß die Base z. T. die Wirkung der Droge bedingt. Nach der Untersuchung von Dale und Laidlaw<sup>6)</sup> ist dies kaum der Fall. Guanidinmuskelwirkung scheint am Agmatin nicht beobachtet zu sein.

<sup>1)</sup> G. Dorner, Zeitschr. f. physiol. Chemie **52**, 225 (1907).

<sup>2)</sup> A. Stutzer u. J. Söll, Biochem. Zeitschr. **25**, 215 (1910).

<sup>3)</sup> H. Fühner, Archiv f. experim. Pathol. u. Pharmakol. **58**, 5. Anmerkung (1907).

<sup>4)</sup> A. Kossel, Zeitschr. f. physiol. Chemie **66**, 257 (1910); **68**, 170.

<sup>5)</sup> Engeland u. Kutscher, Zentralbl. f. Physiol. **24**, 589 und 479 (1910).

<sup>6)</sup> H. H. Dale and P. P. Laidlaw, Journ. of Physiol. **43**, 193 (1911/12).

# Cyanwasserstoff, Nitrilglukoside, Nitrile, Rhodanwasserstoff, Isocyanide.

Von

Reid Hunt-Boston.

## Cyanwasserstoff.

(Blausäure. Nitril der Ameisensäure.)

HCN.

( $\text{H}-\text{C}\equiv\text{N}$  oder  $\text{H}-\text{N}=\text{C}<$  oder  $\text{H}-\text{N}=\text{C}$ ).

### I. Historisches.

Die Besprechung der Konstitution des HCN ist an diesem Ort insofern von Interesse, als eine Reihe von Forschern versucht haben in bezug darauf Schlüsse aus den Resultaten physiologischer Versuche zu ziehen.

Es wurde (auf Grund eines ungenügenden Beweises) behauptet, daß die Isonitrile giftiger als die Nitrile sind, und dies führte zu der Annahme, daß HCN zu der ersten Klasse gehöre<sup>1)</sup>. Wie jedoch später gezeigt werden wird, ist die pharmakologische Wirkung des HCN viel mehr die der Nitrile, als die der Isonitrile. Falk<sup>2)</sup> glaubte, daß HCN möglicherweise im Augenblick seiner Bildung den isonitrilen Aufbau hat und daß, wenn HCN im Körper gebildet werden könnte, er giftiger sein würde, als der von außen eingeführte; seine Versuche mit Amygdalin und Emulsin (siehe später) unterstützen diese Ansicht nicht.

Die moderne Geschichte der Pharmakologie des HCN beginnt mit seinem Präparat aus Preußischblau im Jahre 1782 von Scheele<sup>3)</sup>, dessen einzige Kenntnis von seiner physiologischen Wirkung die war, daß er „einen eigenartigen, aber nicht unangenehmen Geruch, einen dem süßen sich nähernden Geschmack hat, warm im Mund ist und gleichzeitig Husten erregt.“

Bohm<sup>4)</sup> wurde durch die Ähnlichkeit des Geruches des nach Scheeles Methode bereiteten HCN mit dem von Destillaten von bitteren Mandeln dazu geführt, anzunehmen, daß letztere HCN enthalten: er bewies durch chemische Versuche, daß dies der Fall sei. Schrader<sup>5)</sup> zeigte, davon unabhängig, dasselbe bei Kirschchlorbeerwasser, Pfirsichblättern usw. und nach einer Annahme von Gehlen, daß HCN der giftige Bestandteil dieser Destillate sein könnte, handelnd, gab er Vögeln HCN und entdeckte so seine giftigen Eigenschaften.

<sup>1)</sup> L. Hermann (u. V. Meyer), Lehrbuch der experim. Toxikologie, 1874, S. 298. — P. Giacosa, Ann. di chim. med.-farm. (4) 1, 105, 274; 2, 97; zit. nach Malys Jahresber. d. Tierchemie 15, 93 (1885). Arch. ital. di Biologie 1, 423 1888 — J. Nef, Annalen d. Chemie u. Pharmazie 270, 267 (1892). Vgl. L. H. Hym an, Amer. Journ. of Physiology 48, 340 (1919) auch K. H. Meyer, u. P. Hopff, Ber. d. deutsch. chem. Ges. 54, 1709 (1921).

<sup>2)</sup> F. Falk, Virchows Archiv 99, 164 (1885).

<sup>3)</sup> Zit. nach „The chemical essays of C. W. Scheele, translated from the Transactions of the Academy of Sciences at Stockholm.“ London 1786, S. 335.

<sup>4)</sup> Bohm, Allgem. Journ. d. Chemie 10, 126 (1802).

<sup>5)</sup> Schrader, Journ. d. Pharmazie (Trommsdorf) 11, 259 (1803); Journ. Neues allgem. d. Chemie 1, 392 (1803).



Lange vor dieser Zeit waren jedoch Versuche an Tieren mit bitteren Mandeln und ihren Destillaten und anderen Präparaten, welche HCN enthielten, ausgeführt worden; eine Anzahl von Beschreibungen<sup>1)</sup> von HCN-Vergiftungen wurden aufgezeichnet und Versuche gemacht, den giftigen Bestandteil zu isolieren und die physiologische Wirkung zu analysieren<sup>2)</sup>.

## II. Proteine und Enzyme.

HCN fällt Proteine<sup>3)</sup> nur, wenn er sich in konzentrierter Form befindet (z. B. 40%); dies scheint keine Säurewirkung zu sein, denn wenn einer solchen Lösung Blut zugesetzt wird, gibt es, obgleich eine starke Fällung entsteht, keine spektroskopischen Beweise einer Säurewirkung<sup>4)</sup>. Eine 8proz. HCN-Lösung, mit welcher Froschbeine durchströmt wurden, verursachte keine Eiweißgerinnung<sup>5)</sup>.

Es sind Versuche gemacht worden, die giftige Wirkung des HCN durch seine Fähigkeit, sich mit bestimmten Gruppen des Eiweißmoleküls zu verbinden, zu erklären. So schrieb sie Loew<sup>6)</sup> dem HCN zu, welcher in Verbindung mit den Aldehydgruppen des „aktiven Eiweißes“ tritt. Er vermutete, daß die Labilität der Aldehydgruppen in den verschiedenen Zellen durch viele Umstände vermehrt oder vermindert werden kann und daß dies die verschiedenen Grade der Empfindlichkeit der verschiedenen Zellen für das Gift erklärt.

Es ist auch angenommen worden, daß eine der ausgesprochensten physiologischen Wirkungen des HCN, die Hemmung der Oxydationen, von seiner Reaktion auf ein labiles S-Atom der Proteine herrühren kann; Heffter<sup>7)</sup> glaubt, daß das S der SH-Gruppe (von Cystein z. B.) eine wichtige Rolle bei den physiologischen Oxydationen spielt; Mathews und Walker<sup>8)</sup> haben gezeigt, daß die Cyanide in sehr kleinen Mengen ( $1/10\,000$  n-KCN) in deutlichem Grade die spontane Oxydation des Cystein hemmen.

Pascheles zeigte, daß es eine direkte Beziehung zwischen HCN und einem Teil des Schwefels der Proteine gibt, und Schumacher, daß KCN größtenteils in einigen Tagen verschwindet, wenn es Milch und Eiweißlösungen zugesetzt wird (siehe Abschn. 4, B).

Enzyme. HCN hat im allgemeinen [in Konzentrationen von 0,1—1% z. B.<sup>7)</sup>], eine verhältnismäßig geringe Wirkung auf Fermente; tatsächlich ist er oft benutzt worden, um bakterielle (aber nicht Enzym-) Wirkung bei Versuchen an Fermenten auszuschließen<sup>9)</sup>. Die Tätigkeit einiger Enzyme wird durch kleine Mengen von HCN beschleunigt und durch große Mengen gehemmt, aber in der Regel werden die Fermente nicht zerstört. Nur die Tätigkeit der  $H_2O_2$ -Katalase und gewisse „Oxydasen“ werden durch dieselben deutlich gestört.

Ehe erkannt worden war, daß die katalytische Wirkung auf  $H_2O_2$  keine konstante Eigenschaft der Fermente ist, wurde eine entgegengesetzte Ansicht aufgestellt. So nahm

<sup>1)</sup> Siehe z. B. R. Mead, *A Mechanical Account of Poisons*, London 1747, p. 275; J. S. A. Coullon, *Considérations médicales sur l'Acide prussiques*. Thèse de Paris 1808, und die älteren Arbeiten über Toxikologie.

<sup>2)</sup> z. B. F. Fontana, *Sur les poisons et sur le corps animal*. Florence 1781, Vol. 2, p. 125.

<sup>3)</sup> E. Coze, *Gaz. méd. de Paris* (35) 4, 657 (1849).

<sup>4)</sup> L. Lewin, *Archiv f. experim. Pathol. u. Pharmakol.* 1908, Suppl.-Bd., S. 337.

<sup>5)</sup> W. Filehne, *Archiv f. experim. Pathol. u. Pharmakol.* 9, 346 (1878).

<sup>6)</sup> O. Loew, *Flora* 80, 68 (1895). — Die chemische Energie der lebenden Zellen, 2. Ausg. Stuttgart 1906, S. 91. — Ein natürliches System der Giftwirkungen. München 1893, S. 53.

<sup>7)</sup> A. Heffter, *Med.-naturwissensch. Archiv* 1, 81 (1908).

<sup>8)</sup> A. P. Mathews and S. Walker, *Journ. of Biolog. Chemistry* 6, 29 (1909): Vgl. O. Warburg, *Bioch. Zeitschr.* 119, 134 (1921).

<sup>9)</sup> R. Fiechter, *Über den Einfluß der Blausäure auf Fermentvorgänge*. Diss. Basel 1875. — A. Wurtz, *Compt. rend. de l'Acad. des Sc.* 91, 787 (1880). — S. H. C. Martin, *Journ. of Physiol.* 5, 213 (1884). — S. R. Green, *Annals of Botany* 6, 195 (1892). — S. H. Vines, *ibid.* 16, 5 (1902) und viele andere Veröffentlichungen. — E. Salkowski, *Die deutsche Klinik am Eingange des XX. Jahrhunderts* 11, 147 (1907).

Schaer<sup>1)</sup> an, daß vielleicht die Hemmung der Katalyse durch HCN sich als eine charakteristische und wichtige diagnostische Reaktion der Fermente zeigt, welche deren Entdeckung bei Pflanzen und Tieren erleichtern könne.

Einige der Behauptungen, welche in der Literatur über die Wirkung der HCN auf einzelne Fermente aufgestellt worden sind, sind folgende:

Kastle<sup>2)</sup> behauptete, daß HCN praktisch keinen Einfluß auf die Wirkung der Lipase (Esterase) der Schweineleber auf Äthylbutyrat hat; Kastle und Loevenhart<sup>3)</sup> fanden dasselbe sowohl für Leber- wie für Pankreasextrakte. Die benutzten Konzentrationen des HCN scheinen ungefähr 0,1—0,01 Proz. gewesen zu sein. Die Zersetzung des Äthylbutyrates durch Schwarzplatin wird durch HCN deutlich gehemmt<sup>4)</sup>.

Liebig<sup>5)</sup> und Mayer<sup>6)</sup> geben an, daß die invertierende Wirkung von Hefewasser auf Rohrzucker durch HCN nicht verhindert wird; Duclaux<sup>7)</sup>, daß KCN, 1 auf 10 000 keine hemmende Wirkung auf die Invertase hat und daß 1 auf 1000 sehr giftig ist [Alkaliwirkung?<sup>8)</sup>], aber daß sehr große Mengen seine Tätigkeit nicht vollständig hemmen. Bouchardet<sup>9)</sup> fand, daß HCN sehr wenig oder keinen Einfluß auf die Wirkung der Malzdiastase auf Stärke hat.

HCN hat einen sehr kleinen Einfluß auf die Wirkung von Emulsin auf Amygdalin<sup>10)</sup>; kleine Mengen beschleunigen, größere Mengen hemmen sie leicht (Auld). 0,8 Proz. HCN zerstört nicht das Ferment<sup>11)</sup>. Nach Tammann<sup>12)</sup> verzögert HCN die Wirkung mehr, als es die anderen Reaktionsprodukte tun; Auld fand, daß dies in bezug auf die Dextrose der Fall sei, aber offenbar nicht in bezug auf das Benzaldehyd.

Fiechter<sup>13)</sup> stellte fest, daß die Wirkung des Ptyalins und der Diastase des Pankreas durch HCN wenig beeinflusst wird, da Konzentrationen von 1:200 oder mehr notwendig sind, um seine Tätigkeit zu verhindern; er glaubte, daß die Acidität die Wirkung erklären könne. Chittenden und Painter<sup>14)</sup> fanden, daß KCN, 1:200 000, die Tätigkeit des Ptyalins auf 86,9% reduzierte, 1:33 000 auf 27,7% (wie durch die Menge der gebildeten reduzierenden Körper bestimmt wurde).

Loew<sup>15)</sup> behauptete, daß 25% HCN die diastatische Wirkung des Pankreas in zwölf Stunden zerstöre.

Fiechter<sup>16)</sup> fand, daß HCN, 1:400 bis 1:1000, keine Wirkung auf die Fibrinverdauung durch Pepsin habe; die des Eiweißes war jedoch ungefähr um die Hälfte durch HCN, 1:2500, reduziert worden. Noch größere Mengen (1:333) verursachten keine vollständige Hemmung. Chittenden und Allen<sup>17)</sup> fanden, daß KCN, 1:200, die Verdauung des Fibrins durch Pepsin auf 1,3 reduzierte (wobei 100 die Norm ist); 1:400 reduziert sie auf 4,6; das Fibrin schwoll nicht in diesen Konzentrationen. Eine Konzentration von 1:4000 und 1:20 000 reduzierte die Verdauung auf 81,5—90,5%. Schützenberger<sup>18)</sup> fand, daß nach Zusatz von HCN, 1:1200, Pepsin fast vollständig zehnmal sein Gewicht von getrocknetem Fibrin in 5 Tagen verdaute. Ascher<sup>19)</sup> fand, daß KCN,

<sup>1)</sup> E. Schaer, Festschrift für v. Nägeli und v. Köl liker, Zürich 1891, S. 125.

<sup>2)</sup> J. H. Kastle, Bulletin No. 26 Hygienic Laboratory, U. S. Public Health Service, Washington 1906, p. 40.

<sup>3)</sup> J. H. Kastle and A. S. Loevenhart, Amer. Chem. Journ. **24**, 491 (1900).

<sup>4)</sup> H. Neilson, Amer. Journ. of Physiol. **10**, 191 (1903).

<sup>5)</sup> J. v. Liebig, Sitzungsber. d. kgl. bayer. Akad. d. Wissensch. **2**, 393 (1869).

<sup>6)</sup> A. Mayer, Die landwirtsch. Versuchsstationen (Nobbe) **16**, 277 (1873).

<sup>7)</sup> E. Duclaux, Traité de Microbiologie **2**, 379 (1899).

<sup>8)</sup> G. Bredig u. R. Müller v. Berneck, Zeitschr. f. physikal. Chemie **31**, 258 (1899).

<sup>9)</sup> Bouchardet, Annales de Chim. et de Phys. (3) **14**, 61 (1845).

<sup>10)</sup> L. Marino e G. Fiorentino, Gaz. chim. ital. **36**, II, 395 (1906); zit. nach S. J. M. Auld, Journ. Chem. Soc. **93**, I, 1251 (1908); Auld, l. c.

<sup>11)</sup> J. Jacobson, Zeitschr. f. physiol. Chemie **16**, 340 (1892).

<sup>12)</sup> G. Tammann, Zeitschr. f. physiol. Chemie **16**, 271 (1892).

<sup>13)</sup> R. Fiechter, Über den Einfluß der Blausäure auf Fermentvorgänge. Inaug.-Diss. Basel 1875.

<sup>14)</sup> R. H. Chittenden and H. M. Painter, Transact. Connecticut Acad. **7** (1885); Studies from the Laborat. of Physiol. Chemistry, Yale University **1**, 52 (1885).

<sup>15)</sup> O. Loew, Archiv f. d. ges. Physiol. **27**, 203 (1881/82).

<sup>16)</sup> R. Fiechter, l. c.

<sup>17)</sup> R. H. Chittenden and S. E. Allen, Studies from the Laborat. of Physiol. Chemistry, Yale University **1**, 76 (1885).

<sup>18)</sup> P. Schützenberger, Compt. rend. de l'Acad. des Sc. **115**, 208 (1892).

<sup>19)</sup> M. Ascher, Archiv f. Verdauungskrankh. **14**, 629 (1908).

1:4000, wenig Einfluß auf die Wirkung von Pepsin auf Ricin hat. 1:800 hemmte sie fast ganz, aber KCN war weniger wirksam als Tannin oder Eisenpräparate.

HCN hat nur wenig Einfluß auf die Pepsinasen der Pflanzen. Vines<sup>1)</sup> fand, daß die Pepsinase von *Nepenthes* Fibrin in 1% HCN verdauen.

Das Trypsin des Pankreas ist sehr widerstandsfähig gegen HCN; Loew<sup>2)</sup> behauptete, daß 25% es in 12 Stunden nicht zerstörten. Chittenden und Cummins<sup>3)</sup> stellten fest, daß 0,3—0,5% KCN die Tätigkeit bis zu 125—126 erhöhten (wobei 100 die Norm ist); 1,5% bis ca. 105. Schwache Lösungen (1:1000 bis 1:20 000) hatten keine Wirkung.

In diesem Zusammenhang mögen die Wirkungen des HCN auf die Tätigkeit des Papains, eines Fermentes, welches nach Abderhalden und Teruuchi<sup>4)</sup> zu den Trypsinasen gehört, erwähnt werden. Vines<sup>5)</sup> fand, daß die Proteolyse des Fibrins und des Witteschen Peptons durch Papain in der Gegenwart von HCN (nach der Tiefe der Tryptophanreaktion beurteilt) vollständiger ist, als wenn andere Antiseptica benutzt wurden; er schloß, daß HCN einen bemerkenswert günstigen Einfluß auf die Tätigkeit dieses Enzyms hat. Seine Versuche zeigten auch, daß die Geschwindigkeit der Lösung des Fibrins durch HCN beschleunigt wurde. Frühere Forscher (Wurtz<sup>6)</sup>, Martin<sup>7)</sup>, welche HCN als ein Antiseptikum benutzten, berichteten auch über die Bildung von Leucin und Tyrosin bei der Papainproteolyse, während diese von anderen Forschern nicht gefunden wurde, welche andere Antiseptica benutzt hatten (wenn nicht die Verdauung eine lange Zeit fort-dauerte.)

Mendel und Blood<sup>8)</sup> untersuchten die beschleunigende Wirkung des HCN auf Papain im einzelnen. Sie fanden, wie Vines, die Bildung von Tryptophan aus Witteschem Pepton durch Papain in Gegenwart von 0,15% HCN deutlich beschleunigt; Leucin und Tyrosin wurden in seiner Gegenwart auch leicht gebildet. Die beschleunigende Wirkung von HCN war nicht auf die „ereptische“ Tätigkeit des Fermentes beschränkt; Versuche mit nicht geronnenem Eiweiß, geronnenem Eiweiß, Fibrin, Excelsin und Edestin zeigten, daß die frühen Stadien der Hydrolyse von Papain durch HCN beschleunigt werden. Das Gerinnen der Milch und das Flüssigwerden von Gelatine werden durch Papain auch beschleunigt.

Aus weiteren Versuchen schlossen Mendel und Blood, daß die Beschleunigung von einer besonders günstigen Konzentration der Wasserstoffionen herrühre und verglichen sie mit der Wirkung der sog. Co-Enzyme.

Die Erzeugung von Tryptophan aus Fibrin durch Bromelin schien nicht durch HCN beschleunigt zu werden<sup>9)</sup> und Blood<sup>10)</sup> fand keinen Beweis, daß die Wirkung des Erepsins durch dieselbe sehr beschleunigt wird.

Butkewitsch<sup>11)</sup> fand, daß durch HCN die Wirkung der proteolytischen Enzyme in den Samen von Lupinen (*Lupinus luteus*) beschleunigt würde; der Eiweiß-N wurde in der Gegenwart von Chloroform und Thymol um 16%, 36,6% in der Gegenwart von 0,1% HCN und 45,5% in der Gegenwart von 1% HCN vermindert. 1% HCN verursachte eine merkliche Zunahme in der relativen Menge von Produkten, welche durch Phosphorwolframsäure fällbar sind; da jedoch 0,2% HCl eine ähnliche (wenn auch weniger deutliche) Wirkung hatten, glaubte Butkewitsch die Wirkung von HCN der Acidität zuschreiben zu können.

Die Tätigkeit der Hefe-Endotryptase wird nach Hahn und Geret<sup>12)</sup> durch 1% HCN geschwächt, aber nicht völlig gehemmt, und die volle Tätigkeit kehrt bei Wegnahme des HCN zurück. Die Spaltung von bestimmten Dipeptiden (dl-Leucyl-Glycin und Glycyl-L-Tyrosin) von Hefepressaft wurde durch gewisse Konzentrationen von KCN streng verhindert; 1:500 zu 1:1000 verursachte Beschleunigung, auf welche gewöhnlich

<sup>1)</sup> S. H. Vines, *Annals of Botany* **11**, 563 (1897).

<sup>2)</sup> O. Loew, l. c.

<sup>3)</sup> R. H. Chittenden and G. W. Cummins, *Transact. Connecticut Acad.* **7**; *Studies from Laborat. of Physiol. Chemistry, Yale University* **1**, 100 (1884/85).

<sup>4)</sup> E. Abderhalden u. Y. Teruuchi, *Zeitschr. f. physiol. Chemie* **49**, 21 (1906).

<sup>5)</sup> S. H. Vines, *Annals of Botany* **16**, 1 (1902); **17**, 597 (1903).

<sup>6)</sup> A. Wurtz, *Compt. rend. de l'Acad. des Sc.* **91**, 788 (1880).

<sup>7)</sup> S. H. C. Martin, *Journ. of Physiol.* **5**, 213 (1884); **6**, 336 (1885).

<sup>8)</sup> L. B. Mendel and A. F. Blood, *Journ. of Biolog. Chemistry* **8**, 177 (1910). — E. M. Frankel, *ibid.* **31**, 20 (1912).

<sup>9)</sup> S. H. Vines, *Annals of Botany* **17**, 597 (1903).

<sup>10)</sup> A. F. Blood, *Journ. of Biolog. Chemistry* **8**, 215 (1910).

<sup>11)</sup> W. Butkewitsch, *Zeitschr. f. physiol. Chemie* **32**, 1 (1901).

<sup>12)</sup> M. Hahn u. L. Geret, *Ber. d. deutsch. chem. Ges.* **31**, 2335 (1898); *Zeitschr. f. Biol.* **40**, 117 (1900).



Hemmung folgte; Lösungen von 1:5000 und 1:10 000 verursachten deutliche Beschleunigung; 1:50 000 hatte keine Wirkung<sup>1)</sup>.

Glikin und Loewy<sup>2)</sup> fanden, daß die Autolyse in den Muskeln der mit KCN vergifteten Hunde verringert wurde; diejenige in der Leber wurde nicht affiziert. Die beschleunigte Autolyse im Leberbrei, welche durch kolloidale Metalle erzeugt worden war, wurde durch HCN vermindert oder aufgehoben (1g-Mol. in 10 000 000 l); der HCN allein in diesen Konzentrationen hatte keine Wirkung auf die Autolyse<sup>3)</sup>. Die Hemmung war nicht beständig; die beschleunigende Tätigkeit kehrte nach einiger Zeit wieder. KCN hatte keinen Einfluß auf die Beschleunigung der durch Silbersalze erzeugten Autolyse<sup>4)</sup>.

Die Umwandlung von Kreatin in Kreatinin (Wirkung des Fermentes „Kreatokreatinase“) und die teilweise Zerstörung sowohl des Kreatins wie des Kreatinins (Wirkung der „Kreatase“ und der „Kreatinase“), welche vorkommt, wenn Kreatin dem autolyisierenden Leberextrakt zugesetzt wird, wird durch KCN in verhältnismäßig starken Konzentrationen (0,29 auf 1%)<sup>5)</sup> gehemmt; der Zusatz einer indifferenten Substanz, wie NaCl und Harnstoff, hat jedoch auch eine deutlich hemmende Wirkung.

Buchner und Rapp<sup>6)</sup> fanden, daß HCN (ungefähr 1,2%) die Gärung des Rohrzuckers durch Zymase hemmt; wenn das Ferment zuerst mit HCN behandelt worden ist und letzterer dann durch einen Luftstrom entfernt wurde, gab es keine Hemmung, was zeigt, daß das Ferment nicht verändert worden war.

Katalase. HCN übt eine hemmende Wirkung auf den Reaktionsverlauf aus, ohne in irgendeinem beträchtlichen Umfang die Katalase selbst zu zerstören. Schönbein<sup>7)</sup> fand, daß der Zusatz von HCN (selbst 1:800 000) zu Blut, das letztere verhinderte H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> zu zersetzen. Er beobachtete, daß die katalytische Wirkung des Blutes nach der Entfernung von HCN zurückkehrte; diese Beobachtung wurde von Schaer<sup>8)</sup> und Senter<sup>9)</sup> bestätigt.

Senter erhielt für die hemmende Wirkung der verschiedenen Konzentrationen von HCN auf die katalytische Wirkung verdünnter Blutlösungen folgende Werte:

Konzentration des Giftes (Mol. pro Liter)			
ohne HCN: 0,000,004-molar: 0,00001-molar: 0,00002-molar.			
Zeit erforderlich zu 50% Umsatz:			
40 Min.	65 Min.	111 Min.	188 Min.

Die hemmende Wirkung des HCN war noch größer, wenn ein Hämasenpräparat (die Katalase der roten Blutkörperchen) frei von Hämoglobin, benutzt wurde, wobei 0,0000008—molar Konzentration ganz wirksam war.

Kobert<sup>10)</sup> gibt an, daß 0,002 mg HCN durch seine Wirkung auf die Blutkatalase entdeckt werden könne, Senter, daß 0,0001 mg auf diese Weise entdeckt werden könnten. Schönbein und Senter fanden, daß die Wirkung größer war, wenn HCN dem Blut zugesetzt wurde und man die Mischung eine kurze Zeit lang stehen ließ. Dieselbe Beobachtung wurde von Schaer in bezug auf das Malzenzym gemacht.

Gewisse Beobachtungen von Schönbein über die im Blut durch die Wirkung von HCN und H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> erzeugten Veränderungen in der Farbe, können

<sup>1)</sup> E. Abderhalden u. G. Caemmerer, L. Pincussohn, Zeitschr. f. physiol. Chemie **59**, 293 (1909).

<sup>2)</sup> W. Glikin u. A. Loewy, Biochem. Zeitschr. **10**, 498 (1908).

<sup>3)</sup> M. Ascoli u. G. Izar, Biochem. Zeitschr. **7**, 142 (1907). — Vgl. H. C. Bradley and J. Taylor, Journ. of Biolog. Chemistry **25**, 261 (1916).

<sup>4)</sup> G. Izar, Biochem. Zeitschr. **20**, 249 (1909).

<sup>5)</sup> R. Stangassinger, Zeitschr. f. physiol. Chemie **55**, 295 (1908).

<sup>6)</sup> E. Buchner u. R. Rapp, Ber. d. deutsch. chem. Ges. **30**, 2668 (1898). (Vgl. über Urease, H. E. Armstrong, M. S. Benjamin and E. Horton, Proc. Roy. Soc. London, B, **86**, 328 (1913); M. Jacoby, Biochem. Zeitschr. **76**, 275 (1916) und **87**, 129 (1918); über Phospho-nuclease: O. Bergheim, Proc. Soc. exp. Med. and Biol., **12**, 109 (1915).)

<sup>7)</sup> C. F. Schönbein, Zeitschr. f. Biol. **3**, 140, 325 (1867). — Vgl. Voit, ibid. **4**, 364 (1868). — J. v. Liebig, Sitzungsber. d. kgl. bayer. Akad. d. Wissensch. **2**, 393 (1869). — A. Béchamp, Compt. rend. de l'Acad. des Sc. **95**, 925 (1882). — L. Lewin, Archiv f. experim. Pathol. u. Pharmakol. **1908**, Suppl.-Bd., S. 337.

<sup>8)</sup> E. Schaer, Zeitschr. f. Biol. **6**, 467 (1870).

<sup>9)</sup> G. Senter, Zeitschr. f. physikal. Chemie **44**, 257 (1903).

<sup>10)</sup> R. Kobert, Über Cyanmethämoglobin und den Nachweis der Blausäure. 1891.

wahrscheinlich durch die Wirkungen des HCN auf die Katalase erklärt werden: Schönbein fand, daß geringe, dem Blute zugesetzte Mengen von HCN die Katalase des  $\text{H}_2\text{O}_2$  verhinderte, daß aber das Blut braun wurde (Methämoglobin). Kobert<sup>1)</sup> (im Gegensatz zu Schaer) fand, daß wiederholt umkrystallisiertes  $\text{O}_2\text{Hb}$   $\text{H}_2\text{O}_2$  nicht zersetzt (Fehlen der Katalase), sondern, daß es oxydiert wurde mit der Bildung von Methämoglobin als eines der Produkte der Oxydation.  $\text{H}_2\text{O}_2$  allein dem Blute in nicht zu großen Mengen zugesetzt, erzeugt kein Methämoglobin. Kobert nahm an, daß normales Blut  $\text{H}_2\text{O}_2$ <sup>2)</sup> zersetzt, und so seine Wirkung auf Hämoglobin verhindert; wenn jedoch die  $\text{H}_2\text{O}_2$  zersetzende Substanz durch HCN vergiftet wird, dann greift das  $\text{H}_2\text{O}_2$  das Hämoglobin an, wobei Methämoglobin gebildet wird.

Ewald<sup>3)</sup> glaubt, daß Hämasse das Abspalten von Sauerstoff aus dem Hämoglobin erleichtert, und daß dies durch KCN gehemmt wird; er fand, daß die Reduktion von  $\text{O}_2$ -Hämoglobin bei Blut, welches Hämasse enthält, durch Schwefelammonium in Gegenwart von KCN langsamer vor sich geht.

Die Tätigkeit der Katalasen, welche in Tier- und Pflanzengeweiben vorkommen, wird auf ähnliche Weise durch HCN gehemmt. So fand Santesson<sup>4)</sup>, daß die katalytische Wirkung der Extrakte von Frostmuskeln fast ganz durch  $\frac{1}{10}$  n- zu  $\frac{1}{100}$  n-KCN gehemmt, und daß sie um 20% von  $\frac{1}{100.000}$  n-KCN vermindert wurde. Loevenhart und Kastle<sup>5)</sup> fanden die katalytische Wirkung der Schweineleber durch  $\frac{1}{5}$  n-HCN stark gehemmt. Jacobson<sup>6)</sup> sah, daß 0,02% HCN die katalytische Wirkung von Emulsin und Pankreasextrakten stark verzögere, aber nicht zerstöre. Schaer fand, daß CNH die katalytische Wirkung des Speichels hemmte.

Schaer, Raudnitz<sup>7)</sup> und Faitelowitz<sup>8)</sup> stellten fest, daß HCN für die Katalase in der Milch sehr giftig ist; letzterer fand, daß die Wirkung nicht in einem beständigen Verhältnis zur Konzentration des Giftes zunahm. Raudnitz<sup>7)</sup> zeigte, daß die Wirkung auf den Katalysator war. Ostwald<sup>9)</sup> fand die Katalase der Hoden des Tritons durch Spuren von HCN stark gehemmt.

Battelli und L. Stern<sup>10)</sup> behaupten, daß die zerstörende Wirkung des KCN auf die Katalase (Leber) durch Philokatalase verhindert wird.

Schönbein<sup>11)</sup> und Liebig<sup>12)</sup> beobachteten die hemmende Wirkung des HCN auf die katalytische Wirkung der Hefe und vieler höheren Pflanzen. Buchner und Rapp<sup>13)</sup> fanden, daß HCN (ungefähr 0,24%) die katalytische Wirkung des Hefepreßsaftes auf  $\text{H}_2\text{O}_2$  verhindert; die Wirkung kam wieder, wenn der HCN durch einen Luftstrom entfernt wurde. Sie nahmen an, daß eine lose Verbindung zwischen dem HCN und dem Enzym vorkommt und daß diese Verbindung keine katalytische Wirkung hat, sondern daß dieselbe durch einen Luftstrom leicht unterbrochen werden kann.

Loew<sup>14)</sup> untersuchte die hemmende Wirkung des HCN auf die Katalase, besonders

<sup>1)</sup> Kobert, l. c.

<sup>2)</sup> Vgl. Schaer, l. c.

<sup>3)</sup> W. Ewald, Archiv f. d. ges. Physiol. **116**, 334 (1906); Vierteljahrsschr. f. gerichtl. Med. (3. F.) **33**, 335 (1907).

<sup>4)</sup> C. G. Santesson, Archiv f. experim. Pathol. u. Pharmakol. **1908**, Suppl.-Bd., S. 469. — Skand. Archiv f. Physiol., **39**, 236 (1920).

<sup>5)</sup> A. S. Loevenhart and J. H. Kastle, Amer. Chem. Journ. **29**, 397 (1903).

<sup>6)</sup> J. Jacobson, Zeitschr. f. physiol. Chemie **16**, 240 (1892).

<sup>7)</sup> R. W. Raudnitz, Zeitschr. f. physikal. Chemie **37**, 551 (1901).

<sup>8)</sup> A. Faitelowitz, Studie zur Kenntnis der Milchkatalase des Wasserstoffsperoxydes und deren Lähmung durch negative Katalysatoren. Diss. Heidelberg 1904.

<sup>9)</sup> W. Ostwald, Biochem. Zeitschr. **6**, 409 (1907).

<sup>10)</sup> F. Battelli et L. Stern, Journ. de Physiol. et de Pathol. génér. **7**, 957 (1905).

<sup>11)</sup> C. F. Schönbein, l. c.; Journ. f. prakt. Chemie **105**, 202 (1869).

<sup>12)</sup> J. v. Liebig, Sitzungsber. d. kgl. bayer. Akad. d. Wissensch. **2**, 393 (1869).

<sup>13)</sup> E. Buchner u. R. Rapp, Ber. d. deutsch. chem. Ges. **30**, 2668 (1898). — E. Buchner, ibid. **31**, 568 (1898).

<sup>14)</sup> O. Loew, U. S. Departm. of Agriculture, Report No. 68 (1901).

in Bezug auf die Tabakpflanze, Schaer<sup>1)</sup> in Verbindung mit dem Malzextrakt, Abrusamenextrakt, Ricin und Kefirferment, auch *Phytolacca decandra*<sup>2)</sup>).

HCN hemmt die katalytische Wirkung vieler Metalle auf  $H_2O_2$ . Dies wurde von Schönbein<sup>3)</sup> beobachtet; ist aber besonders in Bezug auf die kolloiden Lösungen der Metalle untersucht worden<sup>4)</sup>. Senter fand in einigen Versuchen, daß die Platinkatalyse 20 mal empfindlicher für die HCN-Wirkung ist, als die Hämassekatalyse war. Über den Vergleich bei den Wirkungen auf  $H_2O_2$  ist vielfach diskutiert worden<sup>5)</sup>.

Oxydierende Enzyme. Das Blauwerden von Guajac durch viele Pflanzen oder deren Extrakte<sup>6, 2)</sup>, sowie die Oxydation von KI<sup>6)</sup> und Pyrogallol<sup>2)</sup> werden durch HCN gehemmt; die Hemmung hört mit der Verdampfung des Giftes auf.

Kastle und Loevenhart<sup>7)</sup> fanden, daß 9 Teile HCN in 10 000 000 deutlich, aber gering, das Blauwerden von Guajac durch Kartoffelextrakt hemmte. Ostwald<sup>8)</sup> stellte fest, daß die Guajacbläuung durch Extrakte von Hoden und Eiern von Amphibien durch verdünnte KCN-Lösungen (ca. m/1000 und darunter) nicht gehemmt zu sein schien. Kastle und Loevenhart fanden, daß HCN zu Kartoffelextrakt und Guajac zugesetzt, die Bildung von Guajacblau in Gegenwart von  $H_2O_2$  nicht verhindert, d. h. daß die „indirekte“ Oxydationsreaktion nicht durch HCN gehemmt wurde. Die letztere Tatsache wurde noch deutlicher von Bach<sup>9)</sup> gezeigt, welcher mit der Peroxydase der Wurzel des Meerrettichs arbeitete. Es waren so große Mengen von KCN nötig, um die oxydierende Wirkung dieser Peroxydase auf Pyrogallol (in Gegenwart von  $H_2O_2$ ) zu hemmen, daß Bach schloß, daß die Wirkung nicht eine „Vergiftung“ genannt werden kann, sondern von einer Reaktion zwischen der Peroxydase und dem KCN herrührte. 2 Mol. KCN lähmten die Peroxydase vollständig, welche notwendig ist, um 1 Mol. von  $H_2O_2$  zu aktivieren. Die Lähmung der Oxydation nahm mit der Konzentration des KCN zu, bis mit 3% der letzteren die Wirkung vollständig gehemmt war. Die Erholung trat ein, obgleich sie mit den größeren Mengen von Gift langsam war.

Kastle und Loevenhart fanden, daß HCN die Oxydation von Guajac durch verschiedene organische und anorganische Peroxyde hemmt. Kobert<sup>10)</sup> fand die Oxydation von KI durch Terpentin mit Luft geschüttelt (Peroxyde) durch HCN gehemmt. Die „Pseudoperoxydase“-reaktion des Blutes (von einem Hämatinkomponenten stammend) wird bei Tieren, welche durch HCN vergiftet sind, nicht vermindert<sup>11)</sup>.

Bernard und Welter<sup>12)</sup> fanden die Peroxydase der Teeblätter durch HCN gehemmt; Hunger<sup>13)</sup> fand dasselbe für Cocosmilch. Die Wirkung der Tyrosinase der Kartoffel wurde<sup>14)</sup> durch 0,05% KCN stark verzögert. Spitzer<sup>15)</sup> behauptete, daß „alle oxydativen Färbungen toter oder lebender Organe ausbleichen bei gleichzeitiger CNH-Vergiftung“.

<sup>1)</sup> E. Schaer, Festschrift für v. Nägeli und v. Kölliker, Zürich 1891, S. 125.

<sup>2)</sup> E. Schaer, Vierteljahrsschr. d. naturforsch. Ges. in Zürich **41**, II, 233 (1896). — Vgl. W. Moore and J. J. Willaman, Journ. of Agric. Research, **11**, 319 (1917).

<sup>3)</sup> C. F. Schönbein, Zeitschr. f. Biol. **3**, 325 (1867).

<sup>4)</sup> G. Bredig u. R. Müller v. Berneck, Zeitschr. f. physikal. Chemie **31**, 258 (1899). — G. Bredig, Anorganische Fermente. Leipzig 1901.

<sup>5)</sup> R. Höber, Archiv. f. d. ges. Physiol. **82**, 631 (1900). — J. H. Kastle and A. S. Loevenhart, Amer. Chem. Journ. **29**, 563 (1903). — G. Senter, Zeitschr. f. physikal. Chemie **44**, 257 (1903); **51**, 673 (1905). — A. S. Loevenhart, Ber. d. deutsch. chem. Ges. **39**, 130 (1906). — F. Batelli u. L. Stern, Ergebnisse d. Physiol. **10**, 555 (1910).

<sup>6)</sup> C. F. Schönbein, Zeitschr. f. Biol. **3**, 140, 325 (1867).

<sup>7)</sup> J. H. Kastle and A. S. Loevenhart, Amer. Chem. Journ. **26**, 539 (1901).

<sup>8)</sup> W. Ostwald, Biochem. Zeitschr. **6**, 409 (1907).

<sup>9)</sup> A. Bach, Ber. d. deutsch. chem. Ges. **40**, 3185 (1907).

<sup>10)</sup> R. Kobert, Über Cyanmethämoglobin und den Nachweis der Blausäure. 1891.

<sup>11)</sup> F. Duncker u. A. Jodlbauer, Biochem. Zeitschr. **33**, 253 (1911).

<sup>12)</sup> C. Bernard et H. L. Welter, Annales du Jardin Botanique de Buitenzorg (2) **10**, 1 (1912).

<sup>13)</sup> F. W. T. Hunger, Bulletin de l'Inst. Botanique de Buitenzorg **1901**, No. 8, p. 35; Ber. d. deutsch. botan. Ges. **19**, 374 (1901).

<sup>14)</sup> K. B. Lehmann u. Sano, Archiv f. Hyg. **67**, 99 (1908).

<sup>15)</sup> W. Spitzer, Archiv f. d. ges. Physiol. **60**, 303 (1895).



Raubitschek<sup>1)</sup> tötete Tiere mit KCN per os. Unmittelbar nach dem Tode oder nach Perioden bis zu 5 Tagen wurden die Organe (insbesondere das Herz) entfernt, gefroren und Schnitte gemacht; die letzteren wurden dann nach Zelloxydasen vermittelt der Indophenolblaureaktion nach v. Gierkes Vorschrift<sup>2)</sup> untersucht; die Anwendung von einigen Tropfen von je 1proz. Lösungen von  $\alpha$ -Naphthol und Dimethyl-p-Phenylendiamin. Die Resultate, so wie sie nach dem Fehlen einer blauen Farbe (Indophenolblau) oder nach dem Erscheinen einer ganz leichten, vorübergehenden Farbe bestimmt wurden, waren negativ. Gewebe von Tieren, welche aus ganz verschiedenen Ursachen starben, gaben die Reaktion immer in einer deutlichen Weise, selbst mehrere Tage nach dem Tode. Raubitschek glaubt, daß diese Verletzung der Zelloxydasen die innere Erstickung bei HCN-Vergiftung erklärt. Klopfer<sup>3)</sup> und Rabe<sup>4)</sup> erhielten keine derartigen Resultate.

In diesem Zusammenhange möge die Wirkung des HCN auf gewisse Oxydationsprozesse erwähnt werden, von welchen noch nicht bestimmt nachgewiesen wurde, daß sie von Enzymen herrühren. Battelli und Stern<sup>5)</sup> fanden, daß die Resorption von O<sub>2</sub> und die Bildung von CO<sub>2</sub> von frischen, fein durchgeschnittenen Organen von verschiedenen Tieren sehr energisch durch KCN gehemmt werden; die verschiedenen Organe wurden nicht gleichmäßig affiziert; eine Konzentration von  $n/_{100}$  war nötig, um die Resorption von O<sub>2</sub> durch die Leber fast ganz zu hemmen; die der Muskeln und des Gehirns wurde fast ganz durch Konzentrationen von  $n/_{600}$  und  $n/_{300}$  gehemmt. HCN, 1 auf 200 000 verminderte die Oxydation von Bernsteinsäure zu Apfelsäure durch den Muskelrest in beträchtlichem Umfange; 1 auf 10 000 unterdrückte sie vollständig<sup>6)</sup>. Die Erholung trat ein, wenn das Gift ausgewaschen worden war. Die Oxydation von Bernsteinsäure ist wahrscheinlich ein Teil der „Hauptatmung“ der Gewebe und stammt nicht, wie die „accessorischen Oxydationen“ von der Fermentwirkung her.

Warburg<sup>7)</sup> untersuchte den Einfluß des KCN auf den Sauerstoffverbrauch durch Zellen (Erythrocyten der Gans und des Huhnes), welche, wenn sie mechanisch gestört wurden, wenig oder keinen Sauerstoff verbrauchten, d. h. Zellen, in welchen der Verbrauch von Sauerstoff nicht von den einfachen Enzymprozessen abzuhängen, sondern auf irgendeine Weise mit der Integrität der Zellen verbunden zu sein schien<sup>8)</sup>. Er fand die O<sub>2</sub>-Resorption um 50% durch 0,00005 g.-Mol. KCN pro Liter herabgesetzt; die hemmende Wirkung durch nicht im Verhältnis zu der Löslichkeit des Giftes in Lipoiden. Die Oxydation in durch HCN vergifteten Zellen wurde durch gewisse Substanzen (Urethan, Alkohol), welche an sich eine hemmende Wirkung haben, erhöht.

Warburg fand auch den O<sub>2</sub>-Verbrauch von Seeigeleiern um 70% durch 0,00001 g.-Mol. KCN pro Liter herabgesetzt.

Amberg und Knox<sup>9)</sup> sahen, daß NaCN lokal appliziert, die innere Hautreaktion auf Serum bei Tieren, welche für Serum empfindlich gemacht

<sup>1)</sup> H. Raubitschek, Wiener klin. Wochenschr. **25**, 149 (1912).

<sup>2)</sup> E. v. Gierke, Münch. med. Wochenschr. **58**, 2315 (1911).

<sup>3)</sup> A. Klopfer, Zeitschr. f. experim. Pathol. u. Ther. **11**, 467 (1912). — Vgl. H. Raubitschek, *ibid.*, **12**, 572 (1913).

<sup>4)</sup> F. Rabe, *ibid.*, **13**, 371 (1913).

<sup>5)</sup> F. Battelli et L. Stern, Journ. de Physiol. et de Pathol. génér. **9**, 227, 410 (1907).

<sup>6)</sup> F. Battelli et L. Stern, Compt. rend. de la Soc. de Biol. **69**, 370, 554 (1910); Biochem. Zeitschr. **30**, 172 (1910). — Vgl. T. Thunberg, Skand. Archiv f. Physiol. **30**, 332 (1913); **35**, 163 (1917).

<sup>7)</sup> O. Warburg, Zeitschr. f. physiol. Chemie **70**, 413 (1910); **71**, 479 (1911); **76**, 331 (1912); Ergebnisse der Physiol. **14**, 253 (1914).

<sup>8)</sup> O. Warburg, Archiv f. d. ges. Physiol. **145**, 277 (1912).

<sup>9)</sup> S. Amberg and J. H. M. Knox, Journ. of Pharmacol. and experim. Therap. **3**, 223 (1912); Journ. Amer. Med. Assoc. **59**, 1598 (1912). — S. Amberg, A. S. Loevenhart and W. B. McClure, Journ. of Pharmacol. and exp. Therap. **10**, 209 (1917).

worden waren, erhöht, und daß Jodoxybenzoesäure (ein oxydierendes Agens) die entgegengesetzte Wirkung hat; Jodoxybenzoesäure hemmt auch andere lokale entzündliche Reaktionen (z. B. die des Senföles). Sie nehmen an, daß NaCN seine beschleunigende Wirkung durch eine Hemmung gewisser Oxydationsprozesse ausübt.

Viele Reduktionsvorgänge durch Pflanzen und tierische Gewebe oder Extrakte werden durch HCN gehemmt, so wie z. B. die Reduktion von Nitraten zu Nitriten durch Hefe und Pflanzensäfte<sup>1)</sup>, die roten Blutkörperchen<sup>2)</sup> und viele andere tierische Gewebe<sup>3)</sup>; die Reduktion von Nitrobenzol zu einer Aminoverbindung<sup>4)</sup>; die Reduktion von Methylenblau zu einem farblosen Verbindung<sup>5)</sup>. Manche Forscher nehmen an, daß diese Reduktionsprozesse von der Wirkung von Enzymen („Reduktasen“, „Hydrogenasen“) herrühre. Kastle und Elvove waren geneigt, die reduzierenden Kräfte der Kartoffel in die Klasse der oxydierbaren Substanzen einzuordnen und sie als fähig, nur beschränkte Mengen von Nitrat zu reduzieren, anzusehen. Eine ähnliche Ansicht ist von Heffter in bezug auf die reduzierende Wirkung der tierischen Gewebe auf Nitrate und Nitrobenzol ausgesprochen worden. Er nimmt an, daß die Reaktion von der Gegenwart eines leicht oxydierbaren Kolloids herrührt, welches selbst sich auf Kosten des Nitratsauerstoffes oxydiert. Da Hydroxylamin und Phenylhydrazin sowie HCN solche Reduktionen hemmen, glaubt Heffter, daß man annehmen könne, daß die autoxydierbaren Substanzen Aldehyde (vielleicht Amino- oder Oxyaldehyde) sind. Eine solche Annahme würde in Übereinstimmung sowohl mit ihrer großen Affinität für Sauerstoff wie mit der hemmenden Wirkung der oben genannten drei Substanzen stehen. Die Reduktion des Methylenblau durch tierische Gewebe wurde von Strassner den SH-Gruppen der letzteren zugeschrieben. Bach<sup>6)</sup> glaubt dagegen, daß Fermente (Perhydridasen) bei der Reduktion sowohl des Methylenblaus wie der Nitrate beteiligt sind.

### III. Wirkungen auf Bakterien, höhere Pflanzen, Amöben usw.

HCN hat nur eine geringe bacterizide Wirkung<sup>7) 8) 9)</sup>; 2,7% war kaum auf Anthraxsporen wirksam in 30 Stunden<sup>8)</sup>. Er hat jedoch eine deutlich hemmende Wirkung auf das Wachstum von Bakterien; 1:8000 hemmten das Wachstum von Anthraxbacillen vollständig, 1:40000 verzögerten es<sup>10)</sup>.

Die hemmende Wirkung von HCN auf Prozesse der Gärung, des Schimmeln und der Fäulnis ist seit lange bekannt<sup>11) 12)</sup>. Eine n/1000-Lösung von KCN verminderte in 24 Stunden<sup>13)</sup> die Anzahl der Bakterien im Meerwasser.

<sup>1)</sup> C. F. Schönbein, *Zeitschr. f. Biol.* **3**, 140, 325 (1867). — J. E. Abelous and J. Aloy, *Compt. rend. de la Soc. de Biol.* **55**, 1080 (1903). — J. H. Kastle and E. Elvove, *Amer. Chem. Journ.* **31**, 606 (1904). — D. F. Harriess and H. J. M. Creighton, *Biochem. Journ.* **8**, 585 (1914).

<sup>2)</sup> Schönbein, l. c.

<sup>3)</sup> A. Heffter, *Archiv f. experim. Pathol. u. Pharmakol.* **1908**, Suppl.-Bd., S. 253. Siehe auch Vogelsohn, Über die Einwirkung von Organextrakten auf Nitrate und Nitrite. *Philos. Inaug.-Diss.* Bern 1907. Zit. nach Heffter, l. c.

<sup>4)</sup> Heffter, l. c.

<sup>5)</sup> W. Strassner, *Biochem. Zeitschr.* **29**, 295 (1910).

<sup>6)</sup> A. Bach, *Biochem. Zeitschr.* **31**, 443 (1911); **33**, 282 (1911). Siehe auch D. F. Harris and H. J. M. Creighton, *Proc. Roy. Soc. London* **85** B, 486 (1912).

<sup>7)</sup> P. Miquel, *Annuaire de l'Observatoire de Montsouris* 1883/84; zit. nach P. Miquel et R. Cambier, *Traité de Bactériologie*. Paris 1902, p. 80, 110.

<sup>8)</sup> B. Krönig u. T. Paul, *Zeitschr. f. Hyg.* **25**, 1 (1897).

<sup>9)</sup> W. D. H. Stevenson, *Scientific Memoirs by Officers of the Medical and Sanitary Departments of India* No. 38. Calcutta 1910. — P. Eisenberg und M. Okolska, *Zentralbl. f. Bakt., Parasitenk. u. Infektionskrankh.* **I**, **69**, 312 (1913). HCN wird durch *Bacillus pyocyaneus* gebildet: F. A. Patty, *Journ. inf. Diseases*, **29**, 73 (1921).

<sup>10)</sup> R. Koch, *Mitteil. a. d. Kais. Gesundheitsamt* **1** (1881). Vgl. J. Stoklasa, *Compt. rend. Acad. sci.* **170**, 1404 (1920): Anwendung von HCN zur Desinfektion von Samen.

<sup>11)</sup> C. F. Emmert, *De venenatis acidi borussici in animalia effectibus*. Diss. Tübingen 1805. — C. Voit, *Zeitschr. f. Biol.* **4**, 364 (1868). — E. Schaer, *ibid.* **6**, 647 (1870). — J. v. Liebig, *Sitzungsber. d. kgl. bayer. Akad. d. Wissensch.* **2**, 393 (1869).

<sup>12)</sup> R. Fiechter, Über den Einfluß der Blausäure auf Fermentvorgänge. Diss. Basel 1875. — P. Miquel, l. c. — O. Loew u. M. Tsukamoto, *Forschungs-Berichte über Lebensmittel usw.* **1**, 237 (1894).

<sup>13)</sup> E. P. Gorham and R. W. Tower, *Amer. Journ. of Physiol.* **8**, 175 (1902).

HCN hat eine hemmende Wirkung sowohl auf die Gärtätigkeit der Hefe wie auf ihr Wachstum<sup>1)</sup>; Erholung kommt leicht bei Entfernung des HCN vor<sup>2)</sup>. 0,1% hemmte die Gärung mehrere Stunden lang vollständig, ohne die Hefe zu verderben; 0,02%, welche 48 Stunden lang wirkten, waren jedoch schädlich<sup>3)</sup>. Mayer<sup>4)</sup> fand, daß die Gärung des Traubenzuckers, sowie die des Rohrzuckers durch HCN gehemmt wird, was zeigt, daß die giftige Wirkung nicht einfach in einer Hemmung der invertierenden Tätigkeit der Hefe besteht; tatsächlich wurde die letztere Tätigkeit überhaupt kaum durch HCN gehemmt.

Mayer<sup>4)</sup> und Fiechter<sup>5)</sup> untersuchten die Wirkungen von verschiedenen Verhältnissen von HCN und Hefe. Fiechter fand, daß wenn HCN im Verhältnis von 1 zu 68,5 der trockenen Hefe zugesetzt wurde, es keine Hemmung der Gärung gab (nach der CO<sub>2</sub>-Erzeugung bestimmt); bei dem Verhältnis von 1 zu 17 wurde die Gärung auf 53% reduziert; bei dem Verhältnis 1 : 3,8 wurde sie vollständig gehemmt. Fiechter beobachtete auch, daß die Reduktion von Indigochwefelsäure durch Hefe durch HCN gehemmt wurde.

HCN hat eine hemmende Wirkung auf die Entwicklung der Schimmelsporen<sup>6)</sup>; sie sind jedoch ziemlich widerstandsfähig.  $\frac{1}{100}$  n- bis  $\frac{1}{50}$  n-Lösungen (1 : 1600 bis 1 : 800) KCN sind notwendig, um Keimung zu verhindern (Macrosporium, Penicillium, Uromyces<sup>7)</sup>). Schimmelpilze wurden erst nach 15 Stunden Aussetzung an HCN, 1 : 1000, getötet<sup>8)</sup>. HCN dient nicht als eine Quelle von N für *Aspergillus niger*<sup>9)</sup>.

Mayer<sup>10)</sup> fand, daß die Protoplasmabewegung in Blättern von *Elodea canadensis* in 0,2% HCN aufhört, aber daß sie zurückkehrt, wenn die Blätter in frisches Wasser gebracht werden; dieser Versuch wurde fünfmal mit denselben Blättern wiederholt. 0,04 bis 0,05% HCN hatten keinen Einfluß auf die Protoplasmabewegung, obgleich sie andere physiologische Prozesse hemmten (z. B. die Assimilationstätigkeit) und eine Lösung von 0,028% genügte, um einen großen Frosch in einer Stunde zu töten.

Nothmann-Zuckermandl<sup>11)</sup> fand, daß die Plasmaströmung von *Vallisneria spiralis* durch KCN,  $\frac{m}{1000}$  und  $\frac{m}{2000}$  (0,0065—0,0033%) gereizt wird; solche Konzentrationen töteten die Zellen im Laufe mehrerer Tage nicht. KOH erhöhte die hemmende Wirkung von KCN; bei 30° und darüber verminderte Sauerstoffmangel den Widerstand gegen KCN.

Darwin<sup>12)</sup> exponierte die Blätter von *Dionaea* Dämpfen von HCN; die Drüsen wurden farblos und schrumpften, aber die Blätter waren empfindlich und schlossen sich, wenn eine Faser berührt wurde, und öffneten sich erst wieder nach 2 Tagen, und dann waren sie unempfindlich; die Erholung trat erst am dritten Tage ein.

Overton<sup>13)</sup> sah HCN mit großer Geschwindigkeit in den Protoplasten der Pflanzenzelle eindringen<sup>14)</sup>; er stellte fest, daß er kein sehr heftiges Gift für Pflanzen und für viele indifferente tierische Zellen ist, obgleich seine Wirkung progressiv ist<sup>14)</sup>.

Armstrong und Armstrong<sup>15)</sup> fanden, daß HCN, auf bestimmte Blätter angewendet, verursacht, daß Hydrolyseprozesse stattfinden, welche zu einer Steigerung in der Menge

<sup>1)</sup> J. v. Liebig, l. c. — E. Duclaux, *Traité de Microbiologie* 3, 490 (1900).

<sup>2)</sup> C. F. Schönbein, *Zeitschr. f. Biol.* 3, 140 (1867).

<sup>3)</sup> O. Loew u. M. Tsukamoto, l. c. Die Wirkung gasförmiges HCN auf Hefen und pathogene Bakterien ist von E. von Skramlik (*Zentralbl. f. Bakt. I. Abt.* 83, 386) untersucht worden.

<sup>4)</sup> A. Mayer, *Landw. Versuchsstationen* (Nobbe) 16, 277 (1873).

<sup>5)</sup> R. Fiechter, l. c.

<sup>6)</sup> E. Schaer, *Zeitschr. f. Biol.* 6, 467 (1870); *Festschr. f. v. Nägeli u. v. Kölliker*, Zürich 1891, S. 125. — J. Stoklasa, l. c.

<sup>7)</sup> F. L. Stevens, *Botanical Gazette* 26, 377 (1898).

<sup>8)</sup> O. Loew, *Die chemische Energie der lebenden Zellen*, 2. Aufl. Stuttgart 1906.

<sup>9)</sup> F. Czapek, *Beiträge z. chem. Physiol. u. Pathol.* 1, 538 (1902); 2, 557 (1902). — W. Brenner, *Ber. d. deutsch. botan. Ges.* 28, 479 (1911).

<sup>10)</sup> A. Mayer, *Landw. Versuchsstationen*, 23, 335 (1879).

<sup>11)</sup> H. Nothmann-Zuckermandl, *Biochem. Zeitschr.* 45, 412 (1912).

<sup>12)</sup> C. R. Darwin, *Insectivorous Plants*. 1875, p. 305.

<sup>13)</sup> E. Overton, *Vierteljahrsschr. d. naturf. Ges. in Zürich* 41, II, 383 (1896). Vgl. M. Krehan, *Int. Zeitschr. f. phys.-chem. Biol.*, 1, 188, (1914); W. J. V. Osterhout, *Botan. Gaz.* 68, 77 (1917).

<sup>14)</sup> E. Overton, *Vierteljahrsschr. d. naturf. Ges. in Zürich* 44, 88 (1899).

<sup>15)</sup> H. E. Armstrong and E. F. Armstrong, *Proc. Roy. Soc. London* 82 B, 588 (1910).



der reduzierenden Zuckerarten führen. Sie glauben, daß der aus Prulaurasin und anderen cyanophorischen Glucosiden gebildete HCN in bestimmten Vorgängen des Pflanzenstoffwechsels als ein Hormon funktioniert. Es verläßt jedoch kein Zucker das Blatt und letzteres wird nicht so tief gefärbt (Wirkung der Oxydase) unter dem Einfluß des HCN (0,2%), wie wenn gewisse andere Substanzen ( $\text{CHCl}_3$  usw.) verwendet werden<sup>1)</sup>. Die Forscher schließen, daß HCN die Zerstörung der Scheidewände verhindert, und daß diese Wirkung wahrscheinlich durch eine Hemmung der Tätigkeit bestimmter Oxydasen ausgeübt wird.

Loew und Tsukamoto<sup>2)</sup> fanden, daß HCN, zu 1:1000, *Spirogyra communis* in wenigen Stunden tötet; 1:10 000 war schädlich. Sprößlinge von Erbsen, Rettich und Gerste wurden in 3 Tagen von HCN, 1:5000, getötet. Kahlenberg und True<sup>3)</sup> fanden jedoch Sprößlinge von *Lupinus Albus* in Lösungen von KCN, 1 g.-Mol.: 6400 L (1:98 000) gerade überleben: sie wurden in Lösungen von 1 g.-Mol. in 128 000 L nicht geschädigt. Heald<sup>4)</sup> fand die Sprößlinge von *Pisum sativum* in KCN 1 g.-Mol.: 6400 L tot; jene von Zea-Mais in einer Lösung 1 g.-Mol.: 3200 L.

Coullon<sup>5)</sup> fand, daß HCN besonders schädlich für Pflanzen während des Keimens ist; er nahm an, daß Sauerstoff für das Keimen von Pflanzen nötig sei, und vermutete eine Beziehung zu diesem Bedürfnis.

Nunneley<sup>6)</sup> fand, daß HCN eine schädliche Wirkung auf eine große Reihe von Pflanzen hat, obgleich sich die letzteren in ihrer Empfindlichkeit gegen das Gift unterscheiden; manche wurden durch HCN, 1:25 000, geschädigt. Coullon<sup>7)</sup> und andere machten früher ähnliche Beobachtungen.

Auch Schönbein und Schaer sahen, daß das Keimen der Samen durch HCN verzögert wird<sup>8)</sup>. Schaer legte verschiedene Samen in eine 1:2000 Lösung während 5—6 Tagen; nach ihrer Entfernung begann die normale Keimung. In einigen Fällen beobachtete Schaer eine beschleunigende Wirkung in sehr verdünnten Lösungen (ca. 1 zu 10 000); er vermutete, daß dies auf irgend eine Weise mit der giftigen Wirkung des HCN auf den Schimmel, welcher sich auf den keimenden Sprößlingen zeigte, im Zusammenhang stehe.

Townsend<sup>9)</sup> untersuchte im Einzelnen die Wirkungen des gasförmigen HCN sowohl auf trockene wie auf feuchte Samen (Mais, Weizen, Bohnen, Klee); kleine Mengen beschleunigten, große Mengen verzögerten das Keimen. HCN wurde erzeugt, indem man gewogene Mengen von KCN in eine kleine Menge Schwefelsäure brachte. Nachdem die Samen dem HCN während verschiedenen langen Zeiten exponiert worden waren, wurden sie entfernt, 24 Stunden lang in Wasser eingeweicht und dann ließ man sie keimen. Die Resultate sind auf der folgenden Tabelle angegeben; in der letzten Reihe sind die Mengen von KCN angegeben, welche für jeden Kubikfuß (ungefähr 28,3 l) des Raumes, in welchem die Samen enthalten waren, benutzt wurden.

So verkürzte die Einwirkung verschiedener Konzentrationen des HCN bis zur Dauer von 60 Tagen die zur Keimung erforderliche Zeit und beschleunigte in den meisten Fällen das nachfolgende Wachstum der Sprößlinge. Das nachfolgende Wachstum wurde in manchen Fällen fast verdoppelt, aber die Beschleunigung dauerte selten länger als eine Woche, wonach die normale Geschwindigkeit des Wachstums wieder aufgenommen wurde. Exponierung während länger als 60 Tagen verzögerte das Keimen, das nachfolgende Wachstum und tötete einen bestimmten Prozentsatz der Sprößlinge. Im allgemeinen variierte die Länge der Zeit, in welcher trockene Sprößlinge ihre Fähigkeit zu keimen behielten, umgekehrt zu der Stärke des Gases, welchem sie ausgesetzt werden; ähnlich variierte die Stärke des Gases, welches die Sprößlinge am Keimen hinderte, umgekehrt zu der Zeit, während welcher die Samen dem Einfluß des Gases unterworfen worden waren.

<sup>1)</sup> H. E. Armstrong and E. F. Armstrong, Proc. Roy. Soc. London **84** B, 226 (1911).

<sup>2)</sup> O. Loew u. M. Tsukamoto, l. c.

<sup>3)</sup> L. Kahlenberg and R. H. True, Botanical Gazette **22**, 81 (1896).

<sup>4)</sup> F. D. Heald, Botanical Gazette **22**, 125 (1896).

<sup>5)</sup> J. J. A. Coullon, Considérations médicales sur l'Acide prussique. Thèse de Paris 1908.

<sup>6)</sup> T. Nunneley, Transact. Prov. Med. and Surg. Assoc. **15**, 1 (1847).

<sup>7)</sup> J. J. A. Coullon, l. c.

<sup>8)</sup> C. F. Schönbein, Zeitschr. f. Biol. **3**, 140 (1867). — E. Schaer, Chem. Centralbl. (3. F.) **16**, 826 (1885); Festschr. f. v. Nägeli u. v. Kölliker, Zürich 1891, S. 125.

<sup>9)</sup> C. O. Townsend, Botanical Gazette **31**, 241 (1901). — J. Cotte, Comp. rend. Soc. Biol. **77**, 185 (1914), C. Wehmer, Biochem. Zeitschr. **92**, 367 (1918).

Trockene Samen mit Cyanwasserstoffgas während langer Zeitperioden behandelt; die Temperatur betrug während der ganzen Zeit ca. 18°

KCN Menge pro Kubikfuß	Exponierungs- zeit an Gas	Einweichzeit	Zeit, die zum Keimen erforderlich ist	Prozentsatz der Keimung	Nachfolgendes Wachstum der Keime
0,000	0	24 Std.	24 Std.	100	normal
0,333	15 Tage	24 „	12 „	100	beschleunigt
1,000	15 „	24 „	7 „	100	beschleunigt
0,333	60 „	24 „	9 „	100	beschleunigt
1,000	60 „	24 „	14 „	100	leicht verzögert
0,333	153 „	24 „	30 „	75	leicht verzögert
1,000	153 „	24 „	36 „	60	stark verzögert
0,333	240 „	24 „	76 „	50	halb verzögert
1,000	240 „	24 „	96 „	10	sehr leicht
3,333	365 „	24 „	240 „	20	nichts
1,000	365 „	24 „	keine Keimung	0	

Townsend fand, daß feuchte Samen viel empfindlicher für die Wirkung von HCN-Dämpfen sind; Sprößlinge, welche 24 Stunden in Wasser eingeweicht worden waren, keimten nicht, wenn sie in Konzentrationen von HCN-Dämpfen gebracht wurden, welche 100 mal geringer waren als jene, welche während der 60 Tage keine schädliche Wirkung auf die trockenen Sprößlinge hatten. 24 Stunden eingeweichte und dann 7 Tage lang in HCN-Dämpfen gelassene Sprößlinge blieben untätig, solange sie im Gas waren und vom 7. bis zum 12. Tage nach der Entfernung, aber sie keimten eventuell in gewissem Umfange, wenn die Konzentration der Dämpfe nicht zu groß gewesen war; so war HCN instande, die Sprößlinge 2 Wochen lang oder länger in einem untätigen Zustand zu halten, ohne ihre Vitalität zu vernichten.

Wirkung des HCN auf die Atmung der Pflanzen. Fiechter<sup>1)</sup> und Mayer<sup>2)</sup> fanden, daß Erzeugung von CO<sub>2</sub> durch Hefe leichter durch HCN gehemmt werden kann, als es der Sauerstoffverbrauch wird; Schroeder fand dasselbe für *Aspergillus niger*. Fiechter fand, daß es 0,5—1% HCN bedurfte, um die Resorption von Sauerstoff vollständig zu hemmen, oder, in Gewichtsverhältnissen des HCN und der trockenen Hefe ausgedrückt, daß die Sauerstoffresorption aufhörte, wenn dies Verhältnis 1:0,5 war, daß aber die CO<sub>2</sub>-Erzeugung durch ein Verhältnis von ungefähr 1:5 gehemmt wurde; d. h. nach Fiechter, daß die Sauerstoffatmung 10 mal widerstandsfähiger gegen HCN als das Gärungsvermögen war. Mayer fand, daß 0,6% HCN die Bildung von CO<sub>2</sub> hemmte und reduzierte, aber nicht ganz die Sauerstoffresorption verhin- derte; mit 0,2% HCN gab es leichte Gärung und einen beträchtlichen Verbrauch von Sauerstoff. Mayer berechnete, daß wenn sich der HCN im Verhältnis von 1:5—7 der trockenen Hefe befand, etwas Sauerstoffatmung noch vorhanden war, und daß bei dem Verhältnis von 1:20—30 die Gärung außerordentlich leicht war. Mayer äußerte jedoch Zweifel darüber, ob diese ganze O<sub>2</sub>-Resorption als ein wahrer physiologischer Prozeß angesehen werden soll.

Mayer führte auch einige Versuche über die Wirkung von HCN auf die Atmung von Teilen höherer Pflanzen aus (Zweigspitzen erwachsener *Tropaeolum*-Pflanzen): wenn diese in 0,24% HCN gelegt wurden, gab es im Laufe weniger Stunden ein vollständiges Aufhören der Sauerstoffresorption und keine Rückkehr zur Norm, nachdem die Pflanzen aus dem Gift entfernt worden waren. Mayer erkannte die Fehlerquellen in solchen Versuchen und verließ diese Methode.

Schroeder<sup>3)</sup> fand, daß KCN sowohl den O<sub>2</sub>-Verbrauch sowie die CO<sub>2</sub>-Erzeugung von *Aspergillus niger* herabsetzt; letztere wurde häufig durch Mengen von KCN (ungefähr 0,066—0,132%), welche die Pflanzen nicht töteten, ganz gehemmt. Die O<sub>2</sub>-Resorption wurde nicht ganz gehemmt. Ob die O<sub>2</sub>-Resorption, welche ohne CO<sub>2</sub>-Erzeugung vorkam, „ein vitaler Vorgang oder ein rein chemisches Geschehen ist“, ist unbestimmt gelassen worden; Schroeder nahm an, daß die Oxydation unter diesen Bedingungen mit der Bil-

<sup>1)</sup> R. Fiechter, Über den Einfluß der Blausäure auf Fermentvorgänge. Diss. Basel 1875.

<sup>2)</sup> A. Mayer, Landw. Versuchsstationen 23, 335 (1879). — Vgl. W. Moore and J. J. Willaman, Journ. of Agric. Res. 11, 319 (1917).

<sup>3)</sup> H. Schroeder, Jahrbücher f. wissensch. Botanik 44, 409 (1907).

derung von Milch- oder Oxalsäure usw. aufhören kann. Da vollständige Erholung auf die Entfernung der Pflanzen in frische Nährlösung folgte, schloß Schroeder, daß die Depression der Atmung eine primäre Wirkung des KCN ist und nicht von einer Absterbererscheinung herrührt. Vollständige Erholung trat in der Regel nicht ein, wenn man das Gift viel länger als 4 Stunden einwirken ließ; kleine Mengen von KCN, welche eine lange Zeit einwirkten, schädigten die Pflanzen viel mehr, als größere Mengen, welche kurze Zeit wirkten. Schroeder beobachtete keinen Beweis einer reizenden Wirkung des KCN auf die Atmung oder einer Gewöhnung der Pflanzen an das Gift.

Die hemmende Wirkung des HCN auf Oxydationen in keimenden Pflanzen wurde auch von Mansfeld<sup>1)</sup> in Versuchen mit Kürbissamen (*Cucurbita pepo*) gezeigt. Diese Sprößlinge ließ man 48 Stunden lang an der Luft keimen und legte sie dann 88 Stunden in ein geschlossenes Gefäß, das mit Aqua amygdal. amar., welches 0,1% HCN enthielt, getränkte Watte enthielt. Während dieser 136 Stunden gab es keine Verminderung des Fettgehaltes dieser Sprößlinge, während in den Kontrollen (den nicht HCN exponierten) 31,8% des Fettes verschwunden war. In den folgenden 72 Stunden, während welcher die Sprößlinge wieder an die Luft gelegt wurden, verloren diejenigen, welche dem HCN ausgesetzt waren, 39,7% ihres Fettes, während die Kontrollen nur 8,2% verloren. So gab es während der Exposition der Sprößlinge an HCN eine vollständige Hemmung des Fettverbrauchs; nach der Einwirkung entstand eine Beschleunigung, so daß nach 208 Stunden der Fettverlust so groß wie bei den Kontrollen war.

HCN ist nicht sehr giftig für Protozoen. Schaer<sup>2)</sup> behauptete, daß 0,5% keine Wirkung auf Infusorien habe; Loew und Tsukamoto<sup>3)</sup>, daß solche Tiere nach 30 Minuten in 0,05% lebendig waren, aber später starben; verschiedene Flagellanten und Diatome lebten nach 18 Stunden in HCN, 1:100 000. Paramaecien lebten 15 Minuten lang in 0,3 n-HCN (0,8%); starke Mineralsäuren waren 3000 mal so giftig, die niederen Fettsäuren sogar noch mehr<sup>4)</sup>.

Budgett<sup>5)</sup> fand, daß KCN Veränderungen in *Paramaecium aurelium* (und auch Amöben und Oxytrichen) verursacht, ähnlich jenen, welche durch eine Wasserstoffatmosphäre erzeugt werden; die contractilen Vakuolen nahmen an Umfang zu, es wurden neue gebildet; diese barsten bald und der Zellinhalt floß aus. Budgett schloß, daß KCN den Widerstand der Tiere gegen den Eintritt von Wasser herabsetzt. Der Widerstand von Paramaecien gegen KCN (und gegen Sauerstoffmangel und Hitze) wurde durch Alkalien erhöht und durch Säuren vermindert<sup>6)</sup>.

Paramaecien lebten in destilliertem Wasser, das eine geringe Menge von KCN enthält, länger, als nur in destilliertem Wasser<sup>7)</sup>.

Spermatozoen scheinen sehr widerstandsfähig gegen HCN zu sein. Kölliker<sup>8)</sup> stellte fest, daß 12% keinen Einfluß auf die Bewegungen auf jene von Säugetieren hatten. (Die von Kraemer<sup>9)</sup> angegebenen Resultate können von dem destillierten Wasser herühren, mit welchem er die Säure verdünnte.) Engelmann<sup>10)</sup> zeigte, daß Spermatozoen gewöhnlich gegen dieselben Gifte widerstandsfähig sind wie die Cilien, und daß letztere sehr widerstandsfähig gegen HCN sind. Froschspermatozoen bleiben während 6 Stunden oder länger in KCN, 1:100 000, beweglich<sup>11)</sup>; jene von *Strongylocentrotus* waren lebendig und imstande, nach 18–20 Stunden in einer solchen Konzentration Eier zu befruchten; die Eier entwickelten sich jedoch anormal<sup>12)</sup>.

Cilien sind sehr widerstandsfähig gegen HCN; 2% KCN hatten keine Wirkung auf

<sup>1)</sup> G. Mansfeld, *Archiv f. d. ges. Physiol.* **143**, 175 (1911).

<sup>2)</sup> E. Schaer, *Zeitschr. f. Biol.* **6**, 467 (1870).

<sup>3)</sup> O. Loew u. M. Tsukamoto, *Forschungsberichte über Lebensmittel usw.* **1**, 237 (1894). Vergl. M. A. Herwerden, *Arch. néerl. de physiol.* **2**, 715 (1918).

<sup>4)</sup> J. O. W. Barratt, *Proc. Roy. Soc. London* **74**, 100 (1904/05); *Zeitschr. f. allgem. Physiol.* **4**, 438 (1904).

<sup>5)</sup> S. P. Budgett, *Amer. Journ. of Physiol.* **1**, 210 (1898). Vgl. E. J. Lund, *Amer. Journ. of Physiol.* **45**, 365 (1918); **57**, 336 (1921); L. H. Hyman, *ibid.* **48**, 340 (1919); B. L. Lund, *Biolog. Bull.* **35**, 211 (1918).

<sup>6)</sup> W. D. Zoethout, *Amer. Journ. of Physiol.* **1**, 220 (1898).

<sup>7)</sup> E. P. Lyon, *Amer. Journ. of Physiol.* **7**, 56 (1902).

<sup>8)</sup> A. Kölliker, *Zeitschr. f. wissenschaftl. Zool.* **7**, 201 (1855/56).

<sup>9)</sup> J. J. A. Kraemer, *Observations microscopicae et experimenta de motu spermatozoorum*. Diss. Göttingen 1842.

<sup>10)</sup> T. W. Engelmann, *Jenaische Zeitschr. f. Med. u. Naturwissensch.* **4**, 321 (1868).

<sup>11)</sup> A. Drzewina et G. Bohn, *Compt. rend. de la Soc. de Biol.* **72**, 908 (1912).

<sup>12)</sup> A. Drzewina et G. Bohn, *Compt. rend. de l'Acad. des Sc.* **154**, 1639 (1912).



die der Mundschleimhaut des Frosches in einer Stunde<sup>1)</sup>; es waren 10% erforderlich, um die Tätigkeit der Cilien der Frischwassermuschel zu hemmen<sup>2)</sup>). Die Cilien des Arbacia-embryos blieben tagelang tätig und hielten die Embryonen in Konzentrationen von KCN schwimmend, welche den übrigen Teil des Organismus töteten<sup>4)</sup>. Größere Mengen lähmten die Cilien, aber die Erholung trat in unvergiftetem Wasser ein. Die Cilien von Kaulquappen (*Rana fusca*) waren in KCN-Lösungen tätig, welche das Aufhören des Kreislaufs verursachten<sup>5)</sup>. Die giftige Wirkung von Strontium- und Bariumchloriden auf die Cilien der *Mytilus edulis* wurde durch KCN (sogar durch Lösungen von  $m/_{102\ 400}$ ) vermindert; dies rührte teilweise von der Alkalinität des KCN her, aber größtenteils, nach Lillie<sup>6)</sup>, von einer Hemmung der gerinnenden Wirkung des Strontiums usw.

Würmer zeigen verschiedene Grade von Widerstand gegen HCN (Unterschiede in der Resorption?). *Lumbricus terrestris* starb in einer Stunde in HCN, 1:3000<sup>7)</sup>; das Gift verursachte bei ihnen [auch bei Blutegeln<sup>8)</sup>] eine deutliche Schleimabsonderung. Mikroskopische Nematoden und Annelide waren nach 30 Minuten in HCN, 1:2000, lebendig, starben aber später; 1:100 000 tötete sie in 15 Stunden<sup>9)</sup>. Gewisse Seewürmer waren nach 4 Tagen in einer Lösung von KCN, 1:400, normal<sup>10)</sup>. *Ascaris lumbricoides* starb nicht in  $1\frac{1}{4}$  Stunde in einer 3 prozentigen KCN-Lösung<sup>11)</sup>. KCN  $m/_{500\ 000}$  m:  $2\ 000\ 000$  hatte ausgesprochene Wirkungen auf die Regeneration der Stücke von Planarians<sup>12)</sup>.

Cölenteraten sind auch sehr widerstandsfähig gegen HCN; mehrere Stücke von Actinians waren lebendig und fast normal nach 2 Wochen Einwirkung von KCN, 1:200; *Asterias rubens* und *Synapsis* lebten 2 Tage in einer solchen Lösung<sup>13)</sup>.

Eine Meduse (*Eleutheria dichotoma*) lebte in einer KCN-Lösung 24 Stunden, welche für Crustaceen fast sofort tödlich war<sup>14)</sup>. Manche von den Wirkungen des KCN auf die Kontraktionen der Sarsia und andere von Romanes<sup>15)</sup> beschriebenen Medusen sind von Pickering<sup>16)</sup> dem Kalium zugeschrieben worden.

Viele Mollusken sind sehr widerstandsfähig gegen HCN (obgleich manche durch Fütterung mit Amygdalin getötet werden können; siehe später); Frischwasserschnecken (*Lymnaeus stagnalis* und *Planorbis spirorbis*) zeigten wenig Symptome in HCN, 1:8300<sup>17)</sup>. Gewisse Meermollusken lebten tagelang in KCN-Lösungen 1:400<sup>18)</sup>. Direkt Landschnecken (*Helix*) und Wegschnecken (*Limax*) appliziert, gab es eine deutliche Schleimabsonderung<sup>19)</sup>. Crustaceen sind weniger widerstandsfähig, obgleich sie in ihrer Empfindlichkeit verschieden sind; manche starben in 15–20 Minuten, andere lebten tagelang in KCN, 1:2000<sup>20)</sup>. Die durchsichtigen Copepoden des Plankton und anderer Crustaceen, welche nahe an der Oberfläche leben, und die Larven vom Hummer waren besonders empfindlich, da manche in 2–5 Minuten in Lösungen 1:2000 starben. Die Larven

1) P. Wagner, Beitrag zur Toxikologie des aus den Knollen von Aconitum Napellus dargestellten reinen Aconitins und seiner Zersetzungsprodukte. Disss. Dorpat 1887.

2) Purkinje u. Valentin, zit. nach G. Valentin, Wagners Handwörterbuch d. Physiol. **1**, 484 (1842).

3) W. Sharpey in Todds Cyclopaedia of Anatomy and Physiology **1**, 634 (1835).

4) E. P. Lyon, Amer. Journ. of Physiol. **7**, 56 (1902).

5) A. Drzewina et G. Bohn, Compt. rend. de la Soc. de Biol. **72**, 970 (1912).

6) R. S. Lillie, Amer. Journ. of Physiol. **17**, 89 (1906).

7) T. Nunneley, Transact. Prov. Med. and Surg. Assoc. **15**, 1 (1847).

8) J. J. A. Coullon, Considérations médicales sur l'Acide prussique. Thèse de Paris 1808.

9) O. Loew u. M. Tsukamoto, Forschungsberichte über Lebensmittel usw. **1**, 237 (1894).

10) A. Drzewina, Compt. rend. de la Soc. de Biol. **70**, 777 (1911).

11) W. v. Schroeder, Archiv f. experim. Pathol. u. Pharmakol. **19**, 290 (1885).

12) C. M. Child, Journ. of experim. Zoology **13**, 103 (1912); **14**, 153 (1913); Senescence and Rejuvenescence, Chicago (1915); L. H. Hyman, Amer. Journ. of Physiol. **48**, 340 (1919); G. D. Allen, ibid **48**, 93 (1919); C. M. Child, ibid **48**, 372 (1919); M. A. Herwerden, l. c.

13) A. Drzewina, l. c. vgl. C. M. Child, Amer. Journ. of Physiol. **43**, 87 (1917).

14) A. Drzewina et G. Bohn, Compt. rend. de l'Acad. des Sc. **153**, 1030 (1911).

15) G. J. Romanes, Philosoph. Transact. Roy. Soc. London **167**, 659 (1877). — Jelly-fish, Star-fish and Sea-urchins. London 1885, p. 231.

16) J. W. Pickering, Journ. of Physiol. **14**, 383 (1893).

17) T. Nunneley, l. c.

18) A. Drzewina, Compt. rend. de la Soc. de Biol. **70**, 777 (1911); **71**, 555 (1911).

19) T. Nunneley, l. c.

20) A. Drzewina, l. c.; vgl. O. Loew u. M. Tsukamoto, l. c.

von verschiedenen Mollusken und Anneliden lebten stundenlang in Lösungen, welche für Crustaceen in wenigen Minuten tödlich sind.

Lösungen von KCN, 1 zu 1000 bis 1 zu 2000, verhinderten die tödlichen Wirkungen des hellen Lichtes auf verschiedene Würmer (Hemmung der erhöhten Oxydation)<sup>1)</sup> 2). KCN verhinderte das Schließen der Actinea im Licht; es verminderte auch ihre (und auch die der Würmer) Reaktion auf taktile Reize. Es veranlaßt (ebenso wie Sauerstoffmangel) verschiedene Cölenteraten, Würmer und Mollusken, sich auszudehnen oder ausgedehnt zu bleiben. Convoluten verlieren ihren positiven Phototropismus in KCN, 1 : 1000—2000; Mysis und die Larven des Hummers werden negativ phototropisch, erreichen aber wieder ihren positiven Phototropismus in frischem Wasser. Bohn<sup>3)</sup> nahm an, daß Agenzien (wie KCN), welche Oxydationen hemmen, die Anziehungskraft der Dunkelheit erhöhen.

Viele Insekten werden leicht und rasch durch HCN getötet<sup>4)</sup> 5) 6); Stevenson<sup>7)</sup> fand z. B., daß eine größere Konzentration und eine längere Exposition an HCN-Gas erforderlich war, um Ratten zu töten, als Fliegen, und König<sup>8)</sup>, welcher dessen Anwendung zum Töten von schädlichen Insekten<sup>9)</sup> empfahl, behauptete, daß viele Insekten und Käfer in Luft starben, welche 0,1—1 g HCN pro Kubikmeter enthielt. Bestimmte Zecken (*Argas persicus*) und manche Coleoptera<sup>10)</sup> werden mit größerer Schwierigkeit getötet. Loew<sup>11)</sup> fand, daß ein Myriapod (Genus *Fontaria*), von welchem gewisse Hautdrüsen HCN absondern<sup>12)</sup>, rasch durch gasförmigen HCN getötet wurde. Ross und Edie<sup>13)</sup> behaupten, daß KCN, 1 : 26 000, alle Larven von *Culex pipiens* in weniger als 2 Stunden tötete, daß 1 : 300 000 alle in 12—15 Stunden tötete. Gunasekara fand KCN, 1 : 75 000, die Larven von *M. barbirostris* und *N. rossii* in 12 Stunden töten.

Anomalitäten in der Entwicklung (welche der Hemmung von bestimmten Oxydationsprozessen zugeschrieben werden) sind bei Insekten beschrieben worden, wenn die Larven gasförmigem HCN exponiert worden sind<sup>14)</sup>. Feuerfliegen (*Photinus pyralis*, *Lamprolyta noctiluca*) und ihre Leuchtorgane hören rasch<sup>15)</sup> oder etwas langsam und nach einer Reizperiode<sup>16)</sup> auf zu glühen, wenn sie HCN exponiert werden.

Die Phosphoreszenz des Meerwassers wurde durch Einwirkung von HCN aufgehoben<sup>17)</sup>.

Das Leben von unbefruchteten Seeigeleiern wird durch KCN ver-

1) A. Drzewina, *Compt. rend. de la Soc. de Biol.* **70**, 758, 777 (1911); **71**, 555 (1911).

2) A. Drzewina et G. Bohn, *Compt. rend. de la Soc. de Biol.* **70**, 843 (1911).

3) G. Bohn, *Compt. rend. de l'Acad. des Sc.* **154**, 388 (1912). Vgl. W. F. Ewald, *Journ. of exp. Zool.* **13**, 591 (1912); W. C. Allee, *ibid.* **13**, 269 (1913); **14**, 397 (1914); W. C. Allee and S. Tashiro, *Journ. of Animal Behaviour*, **4**, 202 (1914).

4) G. L. H. C. Wedemeyer, *Physiologische Untersuchungen über das Nervensystem* usw. Hannover 1817.

5) T. Nunneley, *Transact. Prov. Med. and Surg. Assoc.* **15**, 1 (1847).

6) W. Preyer, *Die Blausäure*, II. Teil. 1870, S. 46. U. Rocci, *Zeitschr. f. allg. Physiol.* **16**, 42 (1914).

7) W. D. H. Stevenson, *Scientific Memoirs by Officers of the Medical and Sanitary Departments of India* No. 38. Calcutta 1910. R. H. Creel and F. M. Faget, *Public Health Reports*, **31**, 1464 (1916).

8) F. König, *Pharmaz. Ztg.* **26**, 645 (1881).

9) Siehe auch W. G. Johnson, *Bulletin* 57, Maryland Agricultural Experiment Station 1897. — A. F. Woods and P. H. Dorsett, *Circular* No. 37, Series 2, U. S. Department of Agriculture, Division of Entomology, 1903. L. O. Howard, *ibid.*, *Circular* 46 (1907). — E. Teichmann, *Zeitschr. f. Hyg.* **83**, 449 (1917) u. **86**, 25 (1918) (Bekämpfung der Stechmücken und Kleiderläuse. — Rasch, *Desinfektion* **6**, 153 (1921).

10) J. O. W. Barratt, *Brit. Med. Journ.* **1912**, I, 704.

11) O. Loew, *Die chemische Energie der lebenden Zellen*, 2. Aufl. Stuttgart 1906, S. 23.

12) C. Guldensteeden-Egeling, *Archiv f. d. ges. Physiol.* **28**, 576 (1882). — M. Weber, *Archiv f. mikrosk. Anat.* **21**, 468 (1882).

13) R. Ross and E. S. Edie, *Annals of Tropical Med. and Parasitology* **5**, 385 (1911); *Brit. Med. Journ.* **1911**, II, 712. — Vgl. J. S. Elkington, *ibid.* **1912**, I, 106, 761. — S. T. Gunasekara, *ibid.* **1912**, I, 981.

14) J. Dewitz, *Compt. rend. de l'Acad. des Sc.* **154**, 386 (1912).

15) J. J. A. Coullon, *zit. nach* W. Preyer, l. c. — Bongardt, *Zeitschr. f. wissenschaft. Zool.* **75**, 1 (1903). — Heinemann, *Archiv f. mikrosk. Anat.* **8**, 461 (1872).

16) J. H. Kastle and F. A. McDermott, *Amer. Journ. of Physiol.* **27**, 122 (1910).

17) Michaelis, *Über das Leuchten der Ostsee*, Hamburg 1830; *zit. nach* Kastle u. McDermott, l. c.

längert<sup>1)</sup>; Loeb schloß, daß dies von der Hemmung eines schädlichen Oxydationsprozesses herrührt; Ostwald<sup>2)</sup> nimmt an, daß die Unterdrückung der Oxydation teilweise von der hemmenden Wirkung des KCN auf die Katalase herrühren kann. Das Reifen des Eies wird durch KCN verhindert. Eine Spur von KCN (oder Sauerstoffentziehung) verhinderte den Tod von Eiern, welche dem Reifen unterlegen waren, und welche nicht befruchtet oder durch andere Mittel sich zu entwickeln veranlaßt worden waren. Da die Eier lebendig bleiben, wenn sie befruchtet sind, obgleich der O<sub>2</sub>-Verbrauch dadurch stark erhöht wird, schloß Loeb, daß das unbefruchtete Ei eine giftige Substanz enthält, welche bei Oxydation den Tod verursacht; diese Wirkung wird durch das Eintreten von Spermatozoen oder durch O<sub>2</sub>-Entzug oder durch KCN verhindert.

KCN allein kann unbefruchtete Echinodermeneier veranlassen, sich zu teilen<sup>3)</sup>.

Loeb<sup>4)</sup> fand, daß KCN (wie es Sauerstoffentzug tut)<sup>5)</sup>, Kernteilung und andere Entwicklungsprozesse in dem kurz vorher befruchteten Seeigel- (Arbacia-) Ei verhindert. Er schloß, daß KCN Oxydationsprozesse unterdrückt, welche zur Bildung von Kernmaterial notwendig sind. Die Unterdrückung durch KCN (oder Sauerstoffentzug) von der vermehrten Oxydation<sup>6)</sup>, welches auf die Befruchtung folgt, hat eine schädliche Wirkung auf die weitere Entwicklung der Eier (Anhäufung von schädlichen Reaktionsprodukten). KCN verhinderte den Tod unbefruchteter Eier, in welchen Membranbildung (welche von einer Erhöhung der Oxydation begleitet ist<sup>7)</sup>) künstlich herbeigeführt worden ist (Hemmung schädlicher Oxydationsprozesse<sup>8)</sup> und Veränderungen in der Permeabilität<sup>9)</sup>). Es verhindert auch die Wirkung hypertonischer Lösungen, die Entwicklung unbefruchteter Eier, bei welchen künstliche Membranbildung herbeigeführt wurde, zu verursachen, andererseits veranlaßt Exponierung solcher Eier gegen KCN dieselben sich ohne die Behandlung mit einer hypertonischen Lösung zu entwickeln.

Die Entwicklungsvorgänge in den Eiern werden leichter durch KCN geschädigt, als jene der Oxydation; die ersteren wurden durch Mengen verhindert, welche die letzteren um  $\frac{1}{3}$  oder  $\frac{1}{4}$  der normalen reduzierten (oder auf das Niveau der unbefruchteten Eier herabsetzte)<sup>10)</sup>.

Die giftige Wirkung auf Seeigeleier von einer Anzahl von Agenzien [hypertonischen Lösungen<sup>11)</sup>, alkalischen Lösungen<sup>12)</sup>, neutrale NaCl-Lösungen<sup>13)</sup>]<sup>14)</sup>,

<sup>1)</sup> J. Loeb and W. H. Lewis, Amer. Journ. of Physiol. **6**, 305 (1901). — J. Loeb, Archiv f. Entwicklungsmechanik d. Organismen **31**, 658 (1911). In dieser Mitteilung weist Loeb verschiedene Einwände (bakterielle Wirkung usw.), die gegen seine früheren Mitteilungen erhoben wurden, zurück.

<sup>2)</sup> W. Ostwald, Biochem. Zeitschr. **6**, 409 (1907).

<sup>3)</sup> E. P. Lyon, Amer. Journ. of Physiol. **9**, 308 (1903). — R. S. Lillie, Journ. of experim. Zoology **5**, 375 (1908); Amer. Journ. of Physiol. **27**, 289 (1910/11). — J. F. Mc Clendon, Amer. Journ. of Physiol. **27**, 240 (1911). Vgl. J. Loeb, Arch. f. d. ges. Physiol. **118**, 30 (1907); Die chem. Entwicklungsregung d. tier. Eies (1909); Journ. of exp. Zool. **13**, 577 (1912).

<sup>4)</sup> J. Loeb, Biochem. Zeitschr. **1**, 183 (1906); Archiv f. d. ges. Physiol. **113**, 487 (1906).

<sup>5)</sup> J. Loeb, Archiv f. d. ges. Physiol. **62**, 249 (1895).

<sup>6)</sup> O. Warburg, Zeitschr. f. physiol. Chemie **66**, 305 (1910).

<sup>7)</sup> O. Warburg, l. c.

<sup>8)</sup> J. Loeb, Untersuchungen über künstliche Parthenogenese. Leipzig 1906.

<sup>9)</sup> R. S. Lillie, Journ. of Morphol. **22**, 695 (1911). Journ. of Biolog. chem. **17**, 121 (1914); Amer. Journ. of Physiol., **45**, 406 (1918); Science, **4**, 147 (1918).

<sup>10)</sup> J. Loeb u. H. Wasteneys, Biochem. Zeitschr. **36**, 345 (1911). Journ. of Biolog. chem. **14**, 517 (1913); **24**, 241 (1916).

<sup>11)</sup> J. Loeb, Archiv f. d. ges. Physiol. **113**, 487 (1906).

<sup>12)</sup> J. Loeb, Biochem. Zeitschr. **2**, 81 (1906); **26**, 279, 289 (1910).

<sup>13)</sup> O. Warburg, Zeitschr. f. physiol. Chemie **66**, 305 (1910).

<sup>14)</sup> J. Loeb, Biochem. Zeitschr. **27**, 304 (1910).



verschiedene Metallionen<sup>1)</sup>] wird durch HCN gehemmt. Viele von diesen Agenzien verursachen erhöhte Oxydation<sup>2) 3) 4)</sup>, und die antagonistische Wirkung von HCN ist einer Hemmung derselben zugeschrieben worden; Sauerstoffentzug hat auch in vielen Fällen eine antagonistische Wirkung.

Die giftige Wirkung von vielen anderen Agenzien (Dextrose, hypotonischem Meerwasser und Narkotica, wie Choralhydrat, Phenylurethan, Chloroform, Alkohol) wird durch KCN, sowie auch durch Sauerstoffentzug gehemmt<sup>5)</sup>. Die antagonistische Wirkung von HCN gegen die Narkotica ist von Interesse in Verbindung mit den Resultaten von Warburg<sup>6)</sup> über die Wirkungen dieser Substanzen auf die Oxydation bei roten Blutkörperchen von Vögeln. Urethan, Alkohol usw., welche an sich die Oxydation hemmen, verringerten die Hemmung der Oxydation durch HCN. Andererseits erhöht KCN ( $m/_{1000}$ ) die giftige Wirkung der Kaliumsalze auf unbefruchtete Seeigel- und Seesterneier<sup>7)</sup>. NaCN verhindert nicht die giftige Wirkung des NaCl auf die Pulsation von Gonionemus<sup>8)</sup>; Loeb und Wasteneys nehmen an, daß Hemmung der Oxydation nur in Entwicklungsvorgängen und nicht in jenen der Nerven oder Muskeltätigkeit gegen NaCl schützt.

Cooke und Loeb<sup>9)</sup> fanden, daß kleine Mengen von KCN die zerstörende Wirkung des Lichtes auf Seesterneier, welche in Meerwasser, das verschiedene fluorescierende Substanzen enthält, getaucht wurden, erhöht. Bei Sauerstoffmangel sind solche Lösungen weder in Gegenwart noch beim Fehlen von KCN nicht giftig. Letzteres übt seine zerstörende Wirkung nur bei Licht aus. So scheinen die oxydativen Prozesse, welche unter dem Einfluß von Licht und fluorescierenden Substanzen vorkommen, verschieden von jenen zu sein, welche bei der Atmung und der Zellteilung vorkommen; letztere wird durch KCN gehemmt, erstere beschleunigt.

Unbefruchtete Seeigeleier sind ganz widerstandsfähig gegen KCN; befruchtete, ungeteilte Eier sind weniger widerstandsfähig, obgleich viele eine 48 Stunden lange Exposition an eine  $m/_{1500}$  KCN-Lösung überlebten. Viele einen Tag alte Embryonen starben nach 18–20 Stunden, und 2 Tage alte Embryonen starben nach 5–6stündiger Exposition an einer solchen Lösung; d. h. wenn die Spaltung begann, gab es eine progressive Verminderung des Widerstandes gegen KCN; die Verminderung war nicht regelmäßig progressiv, sondern war am ausgesprochensten unmittelbar nach jeder Spaltung<sup>10)</sup>. Sehr verdünnte Lösungen ( $m/_{1000000}$  bis  $m/_{2000000}$ ) KCN beschleunigten die Segmentierung und das Wachstum der Seeigeleier und Larven.

Die Empfindlichkeit der Eier und Embryonen des Frosches (*Rana fusca*) gegen KCN nahm im Laufe der Entwicklung zu: Embryonen im Prozeß des Auskriechens aus dem Ei widerstanden einer Exposition von 19 Stunden gegen KCN, 1 : 50 000; 2 Tage nach dem Auskriechen starben fast alle, nachdem sie 18 Stunden KCN, 1 : 100 000, exponiert worden waren; am 7. Tage wirkten 4 Stunden Exposition gegen diese Lösung tödlich. Nach 12 Tagen (wo die Embryonen dann Kaulquappen geworden waren) waren 2 bis 3 Stunden Exposition tödlich, und nach 21 Tagen 30–45 Minuten. Kaulquappen, welche

<sup>1)</sup> O. Warburg, l. c.

<sup>2)</sup> J. Loeb, *Archiv f. d. ges. Physiol.* **73**, 422 (1898); **118**, 30 (1907).

<sup>3)</sup> O. Warburg, *Zeitschr. f. physiol. Chemie* **57**, 1 (1908).

<sup>4)</sup> Vgl. J. Loeb u. H. Wasteneys, *Biochem. Zeitschr.* **28**, 340 (1910). — O. Warburg, *Zeitschr. f. physiol. Chemie* **69**, 496 (1910); *Biochem. Zeitschr.* **29**, 414 (1910); *Münch. med. Wochenschr.* **58**, 289 (1911). — J. Loeb u. H. Wasteneys, *Biochem. Zeitschr.* **31**, 168 (1911). — O. Mayerhof, *Biochem. Zeitschr.* **33**, 291 (1911). — J. F. McClendon and P. H. Mitchell, *Journ. of biolog. Chemistry* **10**, 459 (1912).

<sup>5)</sup> J. Loeb, *Biochem. Zeitschr.* **29**, 80 (1910). J. Moldovan, *Mitteil. Zool. Stat. Neapel*, **22**, 175 (1914).

<sup>6)</sup> O. Warburg, *Zeitschr. f. physiol. Chemie* **76**, 331 (1912). Vgl. F. J. J. Buytendijk, *Arch. néerl. de Physiol.* **2**, 521 (1918).

<sup>7)</sup> R. S. Lillie, *Amer. Journ. of Physiol.* **30**, 1 (1912).

<sup>8)</sup> J. Loeb u. H. Wasteneys, *Biochem. Zeitschr.* **28**, 350 (1910); **56**, 295 (1913).

<sup>9)</sup> E. Cooke and L. Loeb, *Proc. Soc. for Experim. Biol. and Med.* **5**, 27 (1907).

<sup>10)</sup> E. P. Lyon, *Amer. Journ. of Physiol.* **7**, 65 (1902). — R. S. Lillie, *Amer. Journ. of Physiol.* **27**, 289 (1910/11).

nicht gefressen hatten und kleiner waren, waren widerstandsfähiger als andere von demselben Wurf von Eiern, welche gefressen hatten und größer waren<sup>1)</sup>. Abgesehen von einer Verzögerung des Wachstums und, in den frühen Stadien, einer Verzögerung im Auskriechen aus dem Ei, hatte die Vergiftung keine deutlichen oder charakteristischen Wirkungen; manchmal gab es eine mangelhafte Kiemenbildung, Loslösung der Hülle und häufiger des „mouvements de manège“.

KCN, 1 : 1000, hemmte die Entwicklung und verzögerte die Brut, aber tötete nicht kurz vorher befruchtete Eier von *Fundulus heteroclitus*<sup>2)</sup>. Die Empfindlichkeit der Embryonen gegen KCN nahmen mit ihrem Alter zu. Die deutlichste Steigerung in der Empfindlichkeit kam zu der Zeit der Entwicklung der Blutgefäße vor. 4 Tage alte Eier erholten sich, nachdem sie 2 Tage lang in eine KCN-Lösung, 1 : 1000, getaucht worden waren. Embryonen, welche gerade vor dem Ausbrüten waren, starben manchmal in 1 : 10 000. Kurz vorher ausgebrütete Fische (1—14 Tage alt) starben in einer Lösung 1 : 40 000; erwachsene Fische starben in 1 : 250 000.

0,005 mg HCN in das Eiweiß von Hühnereiern injiziert, reduzierte die Anzahl der gebildeten Embryonen von 70—83% (normal) auf 33%, 0,02 mg auf 8,3%. Es wurden eine Reihe von Anormalitäten beobachtet<sup>3)</sup>.

Die Wirkung von HCN auf Kaulquappen ist von Overton<sup>4)</sup>, Dontas<sup>5)</sup> und Drzewina und Bohn<sup>6)</sup> beschrieben worden. Die ausgesprochenste Wirkung ist die Erzeugung eines narkoseartigen Zustandes, während welchem die Tiere nicht schwimmen und nicht reagieren. Wenn die Konzentration des Giftes nicht zu groß war, oder, was noch schädlicher ist, wenn die Wirkung einer geringeren Konzentration nicht zu lange fortgesetzt worden war, erholten sich die Tiere langsam, wenn sie in frisches Wasser gebracht wurden; die Erholung kann eintreten, wenn das Herz aufgehört hat zu schlagen. Dontas gibt folgende Tabelle, welche die Wirkungen der verschiedenen Dosen zeigt. Ähnliche Zahlen wurden von Drzewina und Bohn erhalten.

Versuchsnummer	Konzentration an Cyannatrium in per cent	Vollständige Lähmung nach	Herzstillstand nach	In reines Wasser übergeführt nach	Erholung nach
1	0,1	12'	12'	12'	keine Erholung
2	0,1	17'	—	18'	„ „
3	0,05	10'	13'	13'	„ „
4	0,05	14'	14'	14'	„ „
5	0,025	18'	22'	22'	„ „
6	0,010	15'	23'	23'	„ „
7	0,005	16'	17'	17'	Erholung nach 4 <sup>h</sup>
8	0,0025	19'	22'	22'	„ „ 3 <sup>h</sup>
9	0,001	29'	—	41'	„ „ 17'
10	0,0005	33'	—	64'	„ „ 41'
11	0,00025	Innerhalb 3 Tagen keine Vergiftungserscheinungen			

Overton behauptete, daß der Mechanismus der Wirkung des HCN auf Kaulquappen ganz verschieden von der der gewöhnlichen Narkotica ist, „indem die Wirkung eine progressive sei und wahrscheinlich auf einer langsam fortschreitenden chemischen Reaktion zwischen der Blausäure und irgendeinem Protoplasmabestandteil beruhe. Bei jeder Konzentration gehe der narkose-

<sup>1)</sup> A. Drzewina et G. Bohn, *Compt. rend. de la Soc. de Biol.* **72**, 908 (1912). Vgl. E. Bataillon, *Comp. rend. Acad. Sci.* **158**, 1910 (1914).

<sup>2)</sup> T. Sollmann, *Amer. Journ. of Physiol.* **16**, 1 (1906). Vgl. M. M. Wells, *Biol'og. Bull.* **31**, 441 (1916).

<sup>3)</sup> C. Féré, *Compt. rend. de la Soc. de Biol.* (10) **4**, 246 (1897).

<sup>4)</sup> E. Overton, *Studien über die Narkose*. 1901, S. 75, 105.

<sup>5)</sup> S. Dontas, *Archiv f. experim. Pathol. u. Pharmakol.* **59**, 430 (1908).

<sup>6)</sup> A. Drzewina et G. Bohn, *Compt. rend. de la Soc. de Biol.* **72**, 908, 970 (1912); **84**, 963 (1921).

artige Zustand nach Überführung der Kaulquappen in reines Wasser erst dann vorbei, wenn er erst kurze Zeit gedauert habe.“

Loeb<sup>1)</sup> fand, daß Stücke eines Rattensarkoms, die mehrere Stunden in  $\frac{n}{700}$ - bis  $\frac{n}{1000}$ -KCN aufbewahrt waren, nach deren Implantation in Ratten nur sehr langsam wuchsen.

#### IV. Lokale Wirkung<sup>2)</sup>.

HCN in verdünnter Form hat sehr wenig lokale Wirkung; die reflektorische Speichelsekretion, das Kratzen im Halse und das Wärmegefühl im Epigastrium zeigen einen gewissen Grad von örtlicher Erregung, wie es auch das Wärmegefühl und die Hyperämie (welche einige Minuten andauert) tun, wenn eine 2—3 prozentige Lösung der Bindehaut appliziert wird. Tödliche Dosen verursachen keine deutliche Hyperämie der Schleimhaut des Mundes oder des Magens. Konzentriertes oder wasserfreies HCN, der Hornhaut des Kaninchens appliziert, erzeugt einen weißen Schorf, welcher leicht zu entfernen ist. In konzentrierter Lösung dem Zentralende des durchschnittenen Ischiadicus des Kaninchens usw. appliziert, verursacht es keine Wirkung<sup>3)</sup>.

#### V. Resorption. Ausscheidung. Veränderung im Organismus.

##### Resorption.

HCN wird durch die Blutgefäße, nicht durch die Lymphgefäße<sup>4)</sup> von fast allen Teilen des Körpers, aber mit verschiedener Geschwindigkeit resorbiert, da die Geschwindigkeit der Resorption von dem Gefäßreichtum des betreffenden Teiles abhängt: Sehnen, Aponeurosen und Nerven resorbieren nur wenig<sup>5)</sup>.

HCN ist eines der „narkotischen“ Gifte, von welchen man eine Zeitlang glaubte, daß sie ihre Wirkung auf das Zentralnervensystem nicht dadurch ausübten, daß sie resorbiert und nach dem letzteren durch das Blut zugeführt werden, sondern durch eine Art eines lokalen „Einflusses“ (oft mit dem Licht, Elektrizität oder Wärme verglichen), welcher vermittels der Nerven den Zentren übermittelt werden, deren Funktionen verändert oder zerstört werden.

Viele von den früheren Versuchen mit HCN wurden mit der Absicht ausgeführt, diese Theorie zu beweisen oder zu widerlegen. Dieselben Argumente für und wider diese Theorie wurden im Falle des HCN wie in dem von einer Anzahl von anderen Giften, ausgesprochen und brauchen hier nicht im einzelnen erörtert zu werden; die Ansicht in bezug auf HCN herrschte jedoch länger vor als über die meisten anderen Gifte, da die ehemalige Schwierigkeit das Gift im Blute zu entdecken und besonders die große Geschwindigkeit seiner Wirkung, die Annahme der Resorptionstheorie schwierig gestaltete. Unter den Versuchen, welche zugunsten der Resorptionstheorie zitiert werden, mögen jene von Emmert<sup>6)</sup>, Krimer<sup>7)</sup>, Blake<sup>8)</sup> und Meyer<sup>9)</sup> erwähnt werden, welche zeigten, daß die

<sup>1)</sup> L. Loeb, Virchows Archiv, 172, 347 (1903); vgl. G. H. A. Clowes, Brit. Med. Journ. 1906, II, 1548.

<sup>2)</sup> Siehe auch: Sensible Nervenendigungen.

<sup>3)</sup> Jobert (de Lamballe), Gaz. méd. de Paris (3) 8, 574 (1853). — W. Preyer, Die Blausäure, II. Teil, 1870, S. 95.

<sup>4)</sup> C. F. Emmert, De venenatis acidi borussici in animalia effectibus, Diss. Tübingen 1805; Deutsches Archiv f. d. Physiol. 1, 176 (1815). Siehe aber A. Exner, Zeitschr. f. Heilk. (Chir.) 24, 302 (1903).

<sup>5)</sup> C. F. Emmert, Med.-chirurg. Ztg. 3, 162 (1813); Hufelands Journ. d. prak. Arzneikunde usw. 39, 53 (1814).

<sup>6)</sup> C. F. Emmert, l. c. — F. A. G. Emmert, Tübinger Blätter f. Naturwissensch. u. Arzneikunde 2, 88 (1816); Deutsches Archiv f. d. Physiol. 4, 165 (1818).

<sup>7)</sup> W. Krimer, Archiv f. med. Erfahrung usw. 1826, II, 416.

<sup>8)</sup> J. Blake, Edinburgh Med. and Surg. Journ. 53, 35 (1840).

<sup>9)</sup> H. Meyer, Archiv f. physiol. Heilk. 2, 249 (1843).



Integrität der Blutgefäße einerseits oder die Gegenwart des Herzens (kaltblütige Tiere; Meyer) notwendig für den HCN war, um seine giftige Wirkung auszuüben; jene der oben genannten und von Wedemeyer<sup>1)</sup> und von Krimer<sup>2)</sup> und anderen zeigen, daß teilweise Durchschneidung der Nerven oder Durchschneidung des Rückenmarks, nicht die giftige Wirkung verhinderte; und ferner zeigen Versuche von einer Reihe von diesen, und anderen Forschern<sup>3)</sup>, daß die direkte Anwendung des Giftes auf die Nerven oder auf Teile, welche mit dem übrigen Körper nur durch Nerven in Verbindung stehen, keinerlei Symptome verursachte<sup>4)</sup>; jene von Krimer und anderen weisen die Gegenwart von HCN im Blute nach.

Es wurden noch viele sinnreiche Argumente gegen die Resorptionstheorie ausgeführt<sup>5)</sup> und diese wurde erst allmählich angenommen, als nachgewiesen wurde (Meyer, Blake u. a.), daß die früheren Forscher die Geschwindigkeit der Wirkung des HCN übertrieben hatten, oder daß es ihnen nicht gelungen war, die Geschwindigkeit, mit welcher Substanzen resorbiert werden können, und die Kürze der Kreislaufzeit des Blutes zu bestimmen.

Diese Theorie einer HCN-Wirkung auf das Zentralnervensystem durch eine Wirkung auf die peripheren Nerven wurde noch in einer modifizierten Form von Preyer<sup>6)</sup> aufrecht erhalten, welcher glaubte, daß wenn HCN eingeatmet wurde, er direkt die peripheren Endigungen des Vagus in den Lungen reizt und so reflektorische Hemmung der Atmung verursacht; ergab jedoch zu, daß der HCN vielleicht zuerst im Blute lokal aufgelöst würde. Preyer glaubte, daß die außerordentlich rasche Wirkung des Giftes, wenn es eingeatmet wird, nur auf diese Weise erklärt werden kann, obgleich er annahm, daß die Vagusendigungen in der Lunge auch gereizt werden, wenn das Gift ihnen durch das Blut nach subcutaner Injektion zugeführt wird.

Preyer<sup>7)</sup> (einige spätere Angaben sind brauchbar) stellte fest, teils auf Grund seiner eigenen Arbeit, teils auf Grund der Ergebnisse von anderen, daß die verschiedenen Stellen der Applikation in folgender Reihenfolge nach der Geschwindigkeit, mit welcher die Symptome auftreten, eingeordnet werden können, wobei die raschesten die ersten sind:

- „Injektion in die Trachea,
- „ auf das verlängerte Mark,
- Inspiration,
- Injektion in ein großes Blutgefäß,
- „ in die Brusthöhle.
- Injektion in das Knochenmark,
- „ in Muskelsubstanz,
- „ in den Rachen, auf die Zunge,
- „ in den leeren Magen,
- „ in das Rectum,
- „ in die Bauchhöhle<sup>8)</sup>,
- „ in die Nase (auf die Nasenschleimhaut),
- „ in das Auge (auf das Auge),
- „ in den Schlund und Magen (wenn gefüllt),

<sup>1)</sup> G. L. H. C. Wedemeyer, Physiologische Untersuchungen über das Nervensystem usw. Hannover 1817, S. 234.

<sup>2)</sup> W. Krimer, l. c.; Rheinische Jahrb. f. Med. u. Chir. 4, 133 (1821)

<sup>3)</sup> E. g. F. Fontana, Sur les poisons et sur le corps animal. Florence 1781, Vol. 2, p. 125 (für Kirschlorbeerdestillate). — E. L. Schubarth, Archiv f. med. Erfahrung usw. 1824, I, 68. Kürschner, Wagners Handwörterbuch der Physiol. 1, 35 (1842).

<sup>4)</sup> Viele von diesen Versuchen (besonders die von Krimer) wurden teilweise zu dem Zweck ausgeführt, um zu zeigen, daß die primäre Wirkung des Giftes auf das Herz, Gangliensystem und Rückenmark anstatt auf das Gehirn ist (Versuche an geköpften oder enthirnten Tieren); andere (Meyer), um zu zeigen, daß die Wirkung wesentlich (durch das Blut) auf das Zentralnervensystem gerichtet ist.

<sup>5)</sup> R. Mead, A Mechanical Account of Poisons. London 1747, p. 275 (für Kirschlorbeerdestillate). — B. C. Brodie, Phil. Transact. Roy. Soc. London 1811, 178. — F. E. Gazan, Essai sur les effets de l'acide prussique, etc. Thèse de Paris 1815, No. 297. — A. C. Mayer, Deutsches Archiv f. Physiol. 3, 485 (1817). — C. F. Harless, Rheinische Jahrb. f. Med. u. Chir. 4, 150 (1821). — R. Christison, A Treatise on Poisons, etc. 1832. — H. Lonsdale, Edinburgh Med. and Surg. Journ. 51, 39 (1839).

<sup>6)</sup> W. Preyer, Die Blausäure. 1868/70.

<sup>7)</sup> W. Preyer, Die Blausäure, II. Teil 1870, S. 42.

<sup>8)</sup> Durch die vorherige Injektion von Adrenalin verzögert. A. Exner, Zeitschr. f. Heilk. (Chir.) 24, 302 (1903).

Injektion unter die Haut<sup>1)</sup>,  
 „ in die Gelenkhöhlen,  
 „ in das Ohr<sup>2)</sup>,  
 „ in blutende Wunden,  
 „ in die Scheide.“

Die außerordentlich rasche Wirkung von HCN, wenn er durch Einatmung<sup>3)</sup> oder durch Injektion in die Trachea<sup>4)</sup> eingeführt wird, wurde von den frühesten Forschern über das Gift beobachtet. Lonsdale<sup>5)</sup> fand, daß die Atmung 7 Sekunden nach der Injektion von 3,7 ccm Blausäure in die Trachea eines jungen Kaninchens, aufhörte. Preyer<sup>6)</sup> fand, daß Meerschweinchen in 6 Sekunden umfielen, nachdem sie 2 Sekunden wasserfreies HCN eingeatmet hatten; alle Lebenszeichen hörten in 16 Sekunden auf. Preyer glaubte, daß einige von den Symptomen von einer direkten Wirkung auf die Vagusendigungen herrührten; Böhm und Knie<sup>7)</sup> zeigten jedoch, daß ebenso rasche tödliche Resultate bei Tieren erhalten wurden, bei welchen die Vagi durchschnitten worden waren.

Eulenburg<sup>8)</sup> injizierte 5 Tropfen von 5proz. HCN einem großen Kaninchen subcutan (Bauchhaut); 10 Sekunden lang gab es keine Symptome; dann fiel das Tier auf den Rücken, es gab klonische Krämpfe und nach 30 Sekunden konnten keine Puls- oder Atembewegungen entdeckt werden. Geppert<sup>9)</sup> bemerkte, daß die Symptome ernster waren, wenn HCN intramuskulär injiziert, als wenn er subcutan injiziert worden war.

Meltzer<sup>10)</sup> fand, daß HCN (ungleich Strychnin und anderen Giften) vom Magen selbst resorbiert wird, d. h. es wird resorbiert, wenn sowohl die Kardia wie der Pylorus abgebunden sind. Blake<sup>11)</sup> fand, daß keine Symptome erzeugt wurden, wenn HCN in den Magen eingeführt wird, so lange die Vena portae abgebunden ist; innerhalb einer Minute nach Entfernung der Ligatur von letzterer, erschienen giftige Symptome. Zillessen<sup>12)</sup> bemerkte, daß mitschwachen Lösungen (0,64%) per os eingeführt (Kaninchen), die Symptome rascher folgten, als wenn sie subcutan injiziert werden; ein solcher Unterschied wurde bei stärkeren Lösungen (3,2%) nicht beobachtet. Bonanni und Marino<sup>13)</sup> behaupten, daß KCN vom Oesophagus von Kaninchen resorbiert wurde und den Tod in 25 Minuten verursachte. Von der Blase aus wird HCN resorbiert<sup>14)</sup>,

<sup>1)</sup> Durch die Anwendung von Kälte verzögert. J. v. Kossa, *Archiv f. experim. Pathol. u. Pharmakol.* **36**, 120 (1895).

<sup>2)</sup> G. L. H. C. Wedemeyer, *Physiologische Untersuchungen über das Nervensystem.* Hannover 1817, S. 234, stellte fest, daß Fledermäuse 1½ Minuten nach Einträufelung von HCN in das Ohr starben.

<sup>3)</sup> Schrader, *Journ. d. Pharmazie (Trommsdorff)* **2**, I, 259 (1803); *Neues allgem. Journ. d. Chemie* **1**, 392 (1803).

<sup>4)</sup> C. F. Emmert, *De venenatis acidi borussici in animalia effectibus.* Diss. Tübingen 1805.

<sup>5)</sup> H. Lonsdale, *Edinburgh Med. and Surg. Journ.* **51**, 39 (1839).

<sup>6)</sup> W. Preyer, *Archiv f. d. ges. Physiol.* **2**, 146 (1869). — Die Blausäure, II. Teil, 1870, S. 60.

<sup>7)</sup> R. Böhm u. A. Knie, *Archiv f. experim. Pathol. u. Pharmakol.* **2**, 129 (1874).

<sup>8)</sup> A. Eulenburg, *Die hypodermatische Injektion der Arzneimittel.* 1865, S. 31.

<sup>9)</sup> J. Geppert, *Zeitschr. f. klin. Med.* **15**, 208 (1889).

<sup>10)</sup> S. J. Meltzer, *Journ. of experim. Med.* **1**, 529 (1896).

<sup>11)</sup> J. Blake, *Edinburgh Med. and Surg. Journ.* **53**, 35 (1840).

<sup>12)</sup> H. Zillessen, *Zeitschr. f. physiol. Chemie* **15**, 387 (1891).

<sup>13)</sup> A. Bonanni e M. Marino, *Arch. di Farmacol. sper. e scienze affini* **3**, 97 (1904).

<sup>14)</sup> H. Maas und O. Pinner, *Zentralbl. f. Chirurgie* **1**, 773 (1880); *Deutsche Zeitschr. f. Chirurgie*, **14**, 421 (1881).

aber etwas<sup>1)</sup> oder erheblich<sup>2)</sup> langsamer als nach Einverleibung per rectum; er wird von der entzündeten Harnröhre<sup>3)</sup> rasch resorbiert.

Theben<sup>4)</sup> stellte fest, daß ungefähr ein Drittel mehr HCN nötig war, um Symptome zu verursachen, wenn er dem Tiere per rectum, als wenn er ihm per os eingeführt wurde. Coullon hatte beobachtet, daß die Symptome langsamer erschienen, wenn HCN in das Rectum anstatt in den Mund injiziert wurde. Brodie<sup>5)</sup> machte dieselbe Beobachtung mit Bittermandelöl.

Nunneley<sup>6)</sup> gab an, daß die Resorption von HCN von der Vagina ebenso rasch war wie die von anderen Schleimhäuten; Preyer, daß sie geringer war.

Mit Ausnahme von Coullon<sup>7)</sup> haben alle Forscher gefunden, daß HCN von der unversehrten Haut, sei er in alkoholischer<sup>8)</sup> oder wässriger<sup>9)</sup> Lösung oder in Gasform<sup>10)</sup> appliziert, resorbiert wird; im letzteren Falle wurden vielleicht nicht genügende Vorsichtsmaßregeln getroffen, um die Resorption durch die Harn- und Atemwege zu verhindern. Es wurde genügend Gift von dem Ohr eines Kaninchens, welches bis zu 8 cm in eine 1proz. HCN-Lösung getaucht wurde, resorbiert, um Vergiftung in 19 Minuten zu verursachen; es traten Krämpfe in 58 und der Tod in 60 Minuten ein, wenn das Ohr in eine 1proz. KCN-Lösung, die auf 37° erwärmt wurde, gebracht wurde (Vogel). Mäuse starben in  $\frac{3}{4}$  Stunden, wenn sie bis zum Nacken in 0,1proz. HCN getaucht wurden; Tauben starben in wenigen Minuten, wenn sie ähnlicherweise 0,5proz. HCN ausgesetzt wurden. Ein ausgewachsener Frosch, welcher mit Ausnahme des Kopfes in eine 0,001proz. KCN-Lösung getaucht wurde, starb in 3 bis 5 Stunden<sup>11)</sup>.

Nerven resorbieren nur wenig HCN, wenn sie in Lösungen davon getaucht werden (geringer Grad von Gefäßreichtum; siehe oben). HCN wird nicht von der Dura mater<sup>12)</sup> oder von der unversehrten Oberfläche des Gehirns oder des Rückenmarks<sup>13)</sup> resorbiert. Er rief dagegen rasch den Tod herbei, wenn er der Medulla appliziert wurde [Alligator<sup>14)</sup>, Frosch<sup>15)</sup>].

Die rasche Resorption des HCN durch die Bindehaut ist früh erkannt worden<sup>16)</sup>. Gréhant<sup>17)</sup> beobachtete Symptome in 25 Sekunden und den Tod in

<sup>1)</sup> C. Sabatier, *Étude expér. et comp. de l'absorption vesicale*. Thèse, Paris, S. 90 (1894).

<sup>2)</sup> D. Gerota, *Arch. f. Anat. u. Physiol.*, *Physiol. Abt.*, 1897, 428.

<sup>3)</sup> H. Maas u. O. Pinner, *l. c.*

<sup>4)</sup> A. Theben, *Beitrag zur Kenntnis der Wirkung des Cyankalium*. Diss. Kiel 1895.

<sup>5)</sup> B. C. Brodie, *Phil. Transact. Roy. Soc. London* 1811, 178.

<sup>6)</sup> T. Nunneley, *Transact. Prov. Med. and Surg. Assoc.* 15, 1 (1847).

<sup>7)</sup> J. J. A. Coullon, *Recherches et considérations médicales sur l'acide hydrocyanique*, etc. 1819.

<sup>8)</sup> W. Krimer, *Archiv f. med. Erfahrung usw.* 1826, II, 416.

<sup>9)</sup> G. Vogel, *Virchows Archiv* 156, 566 (1899). — Schwenkenbecher, *Archiv f. Anat. u. Physiol.*, *physiol. Abt.* 1904, 121.

<sup>10)</sup> Gerlach, *Archiv f. Anat. u. Physiol.* 1851, 431.

<sup>11)</sup> A. Drzewina et G. Bohn, *Compt. rend. de la Soc. de Biol.* 72, 908 (1912).

<sup>12)</sup> C. F. Emmert, *De venenatis acidi borussici in animalia effectibus*. Diss. Tübingen 1805; *Deutsches Archiv f. d. Physiol.* 1, 176 (1815). — J. J. A. Coullon, *Considérations médicales sur l'acide prussique*. Thèse de Paris 1808.

<sup>13)</sup> W. Krimer, *Archiv f. med. Erfahrung usw.* 1826, II, 416. — A. Ollivieret G. Bergeron, *Journ. de la Physiol.* 6, 29 (1863). — J. Jones, *New York Med. Record* 2, 459 (1867).

<sup>14)</sup> J. Jones, *l. c.*

<sup>15)</sup> T. B. Robertson, *Archiv f. d. ges. Physiol.* 145, 329 (1912).

<sup>16)</sup> F. Fontana, *Sur les poisons et sur le corps animal*. Florence 1787, Vol. 2, p. 125 (Kirschchlorbeerdestillate; Taube). — J. J. A. Coullon, *l. c.* — F. v. Ittner, *Beiträge zur Geschichte der Blausäure usw.* Freiburg u. Konstanz 1809, S. 121. — G. L. H. C. Wedemeyer, *Physiologische Untersuchungen über das Nervensystem*. Hannover 1817. — F. Magendie, *Annales de Chim. et de Phys.* 6, 347 (1817). — T. Nunneley, *Transact. Prov. Med. and Surg. Assoc.* 15, 1 (1847). — A. Gautier, *Annales de Chim. et de Phys.* (4) 17, 167 (1869); und viele andere.

<sup>17)</sup> N. Gréhant, *Compt. rend. de la Soc. de Biol.* (9) 2, 64 (1890).



2—3 Minuten, nachdem er HCN auf das Auge angewandt hatte; Resorption der Dämpfe durch die Lungen wurde durch die Verbindung der Trachealkanüle mit einem langen Rohr verhütet.

**Verteilung im Körper.** Diese ist hauptsächlich vom Standpunkt der gerichtlichen Medizin aus untersucht worden<sup>1)</sup>. Wenn er per os gegeben wird, wird die größte Menge in den Eingeweiden und im Blut gefunden; Bischoff fand ihn reichlicher im Herzen, als im Skelettmuskel. Nach intravenöser Injektion fand ihn Waller<sup>2)</sup> in größten Mengen im Herzen und im Gehirn.

**Ausscheidung. Veränderung im Organismus.** Abgesehen von der Tatsache, daß ein Teil als Sulfocyanat (siehe unten) ausgeschieden wird, ist wenig über das Schicksal von HCN im Körper bekannt. Die ausgeatmete Luft hat den Geruch von HCN, was zeigt, daß etwas davon auf diesem Wege ausgeschieden wird<sup>3)</sup>; de Dominicis<sup>4)</sup> zeigte sein Vorhandensein mit Hilfe chemischer Untersuchungen. HCN ist in Fällen von Vergiftung<sup>5)</sup> außer in einem von Kobert<sup>6)</sup> beschriebenen Fall (Tod infolge einer sehr großen Dosis von KCN; der Harn enthielt auch Blut) nicht im Harn gefunden worden.

Schauenstein<sup>7)</sup> will Ameisensäure im Mageninhalt bei Vergiftung durch KCN gefunden haben.

Die ausgedehnten, vom Standpunkt der gerichtlichen Medizin<sup>8)</sup> aus gemachten Untersuchungen über das Verschwinden des HCN aus dem Körper nach dem Tode werfen wenig Licht auf die Veränderungen, welchen er entweder im Leben oder nach dem Tode unterliegt. Nach Buttron kommt das größte Verschwinden in isolierten Organen in den ersten 24 Stunden vor; Horn stellte fest, daß dies unabhängig von der Fäulnis geschieht, obgleich letztere ein weiteres Verschwinden des Giftes verursacht. Schumacher fand, daß HCN größtenteils in wenigen Tagen verschwindet bei Anwesenheit von Milch, Eiweiß oder Zuckerlösungen.

**Ausscheidung als Sulfocyanat.** Lang<sup>9)</sup> fand im Harn eines Hundes  $\frac{1}{5}$  bis  $\frac{1}{6}$  HCN (welcher per os in kleinen Mengen während 4 Tagen eingeführt worden war) in Form von Sulfocyanat wieder. Er schloß daraus, daß ein viel größerer Teil (vielleicht alles) des eingeführten HCN in Sulfocyanat verwandelt wird. Spätere Arbeiten<sup>10)</sup> zeigen jedoch, daß eine sehr geringe Zerstörung des Sulfocyanats im Körper stattfindet.

Die Einführung von kleinen Dosen HCN verursachte beim Menschen manchmal, aber nicht immer, eine Zunahme des Sulfocyanats im Speichel<sup>11)</sup>.

Die Umwandlung von HCN in Sulfocyanat stellt eine deutliche entgiftende Wirkung dar, wenn man unter diesem Ausdruck die Umänderung eines sehr giftigen Bestandteils in einen relativ nicht so giftigen versteht:

<sup>1)</sup> Siehe Arbeiten darüber; auch C. Bischoff, Ber. d. deutsch. chem. Ges. **16**, 1337 (1883). — D. Ganassini, Boll. di Soc. Med.-Chir. di Pavia **1904**, 106—132; zit. nach Malys Jahresber. d. Tierchemie **34**, 93 (1904). — A. Theis, Über den Nachweis von Cyankaliumspuren in tierischen Organen. Inaug.-Diss., Gießen 1909. — A. de Dominicis, Boll. di Chim. e di Farm. **45**, 367—372; zit. nach Malys Jahresber. d. Tierchemie **36**, 132 (1906).

<sup>2)</sup> A. D. Waller, Journ. of Physiol. **40**, S. XLVII (1910). (Proc. Physiol. Soc.)

<sup>3)</sup> E. L. Schubarth, Hufelands Journ. d. prakt. Arzneik. **52**, I, 76 (1821).

<sup>4)</sup> A. de Dominicis, l. c.

<sup>5)</sup> C. Bischoff, Ber. d. deutsch. chem. Ges. **16**, 1337 (1883).

<sup>6)</sup> R. Kobert, Über Cyanmethämoglobin und den Nachweis der Bläusäure. 1891.

<sup>7)</sup> A. Schauenstein, Wochenblatt d. Zeitschr. d. k. k. Ges. d. Ärzte zu Wien **3**, 93 (1857); Zeitschr. d. k. k. Ges. d. Ärzte zu Wien N. F. **2**, 1 (1859).

<sup>8)</sup> Siehe Arbeiten hierüber; auch Th. Schumacher, Zeitschr. f. Unters. d. Nahr.- u. Genußm. **5**, 1099 (1902) und Diss. (Gießen) von Spiecker (1907), Buttron (1909), Horn (1909), Hagen (1910).

<sup>9)</sup> S. Lang, Archiv f. experim. Pathol. u. Pharmakol. **34**, 247 (1894).

<sup>10)</sup> Siehe „Rhodanwasserstoffsäure“.

<sup>11)</sup> J. A. Grober, Deutsches Archiv f. klin. Med. **69**, 243 (1901).

0,003 g HCN pro Kilo ist für Kaninchen tödlich; es sind ungefähr 0,5 g Sulfo-  
cyanat nötig, um giftige Wirkungen zu erzeugen.

Pascheles<sup>1)</sup> fand, daß verschiedene Organe, sowohl lebendige wie tote, auch Eiereiweiß (vorausgesetzt, daß der leicht abspaltbare Schwefel nicht durch Alkali entfernt worden ist), und Cystin, wenn sie mit NaCN vermischet werden, ein Verschwinden des letzteren und das Erscheinen von Sulfocyanat erzeugten. Aus diesen Versuchen schloß Pascheles, daß die Bildung von Sulfocyanat im Körper nach Einführung von HCN ein einfacher chemischer Vorgang ist, welcher von einer Reaktion zwischen dem lose verbundenen Schwefel des Eiweißes und dem Gift herrührt. Die rasche Erholung der Tiere von den nicht tödlichen Dosen des HCN wurde dieser raschen Neutralisation des Giftes zugeschrieben. Dies läßt jedoch eine Reihe von Phänomenen unerklärt — unter diesen sind die Beobachtungen von Meurice<sup>2)</sup>, daß kein Sulfocyanat in den Exkreten von Tauben erschien, welchen KCN in kleinen Dosen während 7 Tagen gereicht worden war. Wenn jedoch gleichzeitig  $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$  gegeben wurde, war Sulfocyanat vorhanden; so kann sein Fehlen im ersten Falle wahrscheinlich nicht durch seine Bildung und nachfolgende Zerstörung erklärt werden.

**Entgiftende Wirkung von Schwefelverbindungen.** Die Entdeckung, daß HCN, bei warmblütigen Tieren, teilweise in der Form von dem relativ nicht giftigen HCSN ausgeschieden wird, führte Lang<sup>3)</sup> dazu, die entgiftende Wirkung von verschiedenen Schwefelverbindungen auf HCN bei Kaninchen und Hunden zu prüfen. Von den untersuchten Substanzen zeigten nur Schwefelnatrium und Thiosulfatnatrium eine deutliche Wirkung, und die des letzteren war auffallender als die des ersteren.

Die Resultate von Langs Versuchen an Kaninchen mit Natriumthiosulfat werden auf folgender Tabelle gezeigt:

HCN	$\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$	Entgiftende Wirkung
Eingeführt		
subcutan	subcutan	fast keine.
per os	per os	$1\frac{1}{2}$ mal die tödliche Dosis.
subcutan	intravenös	mehr als 2 mal die tödliche Dosis <sup>4)</sup> .
per os	subcutan	ungefähr 4 mal die tödliche Dosis.
per os	intravenös	5 mal die tödliche Dosis.

Lang behauptete, daß die entgiftende Wirkung von  $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$  nicht von einer einfachen chemischen Reaktion zwischen den beiden Substanzen herrührt; in Reagensröhrenversuchen gab es keine Neutralisation des Giftes unter gewöhnlichen Umständen, und nur eine leichte Neutralisation, wenn ein kräftiger Luftstrom durch die Mischung geleitet wurde. Es ist jedoch möglich, daß Oxydationsvorgänge im Körper an der Bildung von NaCSN beteiligt sind. Frischer Leberbrei, Lösungen von NaCN und Thiosulfat zugesetzt und bei  $40^\circ\text{C}$  4 bis 6 Stunden gehalten, ließ in der Mehrzahl der Versuche eine beschleunigte

<sup>1)</sup> W. Pascheles, Archiv f. experim. Pathol. u. Pharmakol. **34**, 281 (1894).

<sup>2)</sup> J. Meurice, Arch. intern. de Pharmacodyn. et de Thé. **7**, 11 (1900).

<sup>3)</sup> S. Lang, Archiv f. experim. Pathol. u. Pharmakol., **36**, 75 (1895). — Pierret und Duhot, L'Echo Med. du Nord, **17**, 221 (1913).

<sup>4)</sup> Viermal, wenn zwei Dosen HCN, die in einem Zwischenraum von 16 Minuten gegeben werden, als eine Dosis gezählt wird.

nigende, wenn auch nicht erhebliche Wirkung auf die Rhodanbildung erkennen; defibriniertes Blut hatte keine Wirkung.

Es scheint notwendig anzunehmen, daß ein Oxydationsprozeß an der Reaktion zwischen Schwefelalkalien und HCN beteiligt ist. Lang vermutete folgendes:  $\text{CNH} + \text{NaSH} + \text{O} = \text{CNSNa} + \text{H}_2\text{O}$ . Die Frage, ob  $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$  eine heilende oder nur eine schützende Wirkung hat, wurde von Heymans und Masoin<sup>1)</sup> an Kaninchen untersucht. Der HCN und das Thiosulfat wurden zu verschiedenen Zeiten intravenös injiziert. Die Hauptresultate dieser Versuche waren: 1. Wenn das Thiosulfat mehr als 2 Minuten später injiziert wurde, als eine Dosis HCN, welche die tödliche Dosis um 10 oder 15% übertraf, wurde der Tod nicht verhindert, selbst wenn das Herz mehrere Minuten nach der Injektion von Thiosulfat fortfuhr zu schlagen. 2. Die Injektion von  $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$  in beträchtlichen Mengen verkürzte die durchschnittliche Dauer der Symptome nicht, welche durch giftige, aber nicht tödliche HCN-Dosen erzeugt worden waren. Aus diesen Versuchen und aus jenen von Lang schlossen Heymans und Masoin, daß  $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$  nur eine verhütende, keine heilende Wirkung gegen HCN hat. Die Wirkung ist nicht sehr groß, wenn das Gift intravenös injiziert wird; nach Heymans und Masoin konnte ungefähr zwei Mal die tödliche Dosis gegeben werden, ohne den Tod nach vorheriger Injektion von großen Dosen von  $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$  zu verursachen.

Hunt<sup>2)</sup> fand, daß  $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$  Mäuse gegen ungefähr 1,8 mal die tödliche Dosis von HCN schützte, wenn es kurze Zeit vor letzterem injiziert wurde; Thialdin schützte Mäuse gegen ungefähr 2,4 mal, Carbothialdin gegen ungefähr 2 mal und xantogensaures Kalium gegen ungefähr 1,4 mal die tödliche Dosis. Hebbing<sup>3)</sup> gab an, daß mehrere andere schwefelreiche Substanzen (Natrium-tetrathionat, Cystin, B-Thiomilchsäure und ein Trithioderivat von Brenztraubensäure von Lovén präpariert) eine leicht schützende Wirkung gegen HCN hatte.

Meurice<sup>4)</sup> sah, daß die intramuskuläre Injektion von  $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$  Tauben gegen  $1\frac{2}{3}$  mal die tödliche Dosis von KCN schützte.

Dontas<sup>5)</sup> fand, daß die subcutane Injektion von  $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$  bei Fröschen, welche kurze Zeit vorher eine tödliche Dosis oder eine etwas größere als tödliche Dosis von NaCN erhalten hatten, manchmal, aber keineswegs immer, zur Erholung führte; in dem Versuch, dessen Protokoll angegeben worden ist, kam die Erholung, wenn Thiosulfat 55 Minuten nach dem Gift injiziert wurde und wenn vollständige Lähmung mit Atemstillstand vorhanden war. 2 Stunden nach der Injektion von Thiosulfat steigerte sich die Herzgeschwindigkeit von 16 auf 46 pro Minute und der Cornealreflex und die Atembewegungen waren zurückgekehrt. Reflektorische und willkürliche Bewegungen kamen erst 3 oder 4 Stunden später wieder.

Selenoschwefelsaures Natrium ( $\text{Na}_2\text{SeSO}_3$ ) hat eine leicht entgiftende Wirkung auf KCN; wenn die beiden Gifte in äquimolekularen Mengen Kaninchen subcutan injiziert wurden, erholten sich die Tiere nach  $1\frac{1}{2}$  mal der tödlichen Dosis von KCN. Unter anderen experimentellen Bedingungen erholten sich die Kaninchen von den unmittelbaren Wirkungen von der doppelten tödlichen Dosis von KCN; starben aber infolge der Wirkung des Selenocyanatnatriums ( $\text{NaSeCN}$ ), welches aus der Einwirkung von  $\text{Na}_2\text{SeSO}_3$  auf KCN

<sup>1)</sup> J. F. Heymans et P. Masoin, Arch. internat. de Pharmacodyn. 3, 359 (1897).

<sup>2)</sup> R. Hunt, Arch. intern. de Pharmacodyn. et de Thér. 12, 447 (1904) Vgl. E. Teichmann u. W. Nagel, Biochem. Zeitschr. 93, 312 (1919).

<sup>3)</sup> J. Hebbing, Biochem. Zeitschr. 28, 208 (1910).

<sup>4)</sup> J. Meurice, Arch. intern. de Pharmacodyn. et de Thér. 7, 11 (1900).

<sup>5)</sup> S. Dontas, Archiv f. experim. Pathol. u. Pharmakol. 59, 430 (1908).



gebildet wurde, mehrere Stunden oder Tage danach. Eine tödliche Dosis  $\text{Na}_2\text{SeSO}_3$  wurde durch KCN neutralisiert, aber die Tiere starben später infolge des gebildeten  $\text{NaSeCN}$ <sup>1)</sup>.

Kobaltsalze, besonders Kobaltnitrat ( $\text{Co}(\text{NO}_3)_2$ ), per os, subcutan oder intravenös, vor, mit oder nach (in manchen Fällen) HCN eingeführt, hatten eine entgiftende Wirkung<sup>2)</sup> (Kaninchen, Hunde, Tauben; Frösche); die Tiere erholten sich von 1—3 mal der tödlichen Dosis. Es wird allgemein angenommen, daß diese Wirkung von einer einfachen chemischen Wechselwirkung zwischen dem Gift und dem Antidot herrührt, wobei das weniger giftige (Antal, Lang) Kobaltcyanid oder Kobaltocyanid gebildet wird; Lang nahm jedoch an, daß ein Kobaltamin gebildet werden kann und dasselbe als ein Antidot wirkt. Nickelnitrat hat keine entgiftende Wirkung auf KCN, obgleich das Leben des Tieres (Kaninchen) verlängert wurde; Kupfersulfat hatte keine Wirkung<sup>3)</sup>.

## VI. Allgemeine Wirkung.

### a) Blut.

#### Farbe.

Die auffallendste Wirkung des HCN auf das Blut und die zuerst beobachtete ist die hellrote Farbe des venösen Blutes, welche man während seiner Wirkung auf die Tiere beobachtete. Dies kommt sowohl bei warmblütigen wie bei kaltblütigen Tieren, Würmern mit rotem Blut mit inbegriffen, vor. Blut, welches durch die isolierte Leber durchströmt wurde, behielt auch seine hellrote Farbe<sup>4)</sup>. Herter und Wakeman<sup>5)</sup> fanden, daß das Pankreas hellrot wurde, wenn  $\frac{1}{1000}$  n-KCN der Oberfläche appliziert wurde.

Bei kaltblütigen Tieren bleibt die rote Farbe des Blutes  $\frac{1}{2}$  Stunde bis 24 Stunden nach dem Tod; es wird dann durch die gewöhnliche dunkle Farbe ersetzt. Bei warmblütigen Tieren verschwindet andererseits die rote Farbe gewöhnlich vor oder unmittelbar nach dem Tode.

Die Aufmerksamkeit ist früh auf die hellrote Farbe der Nasen- und Mundschleimhäute und auf das aus den Wunden von Tieren, die mit HCN vergiftet wurden, fließende Blut gerichtet worden<sup>6)</sup>; ferner auch auf das Blut von Fröschen<sup>7)</sup>, Alligatoren<sup>8)</sup> usw., und bei Säugetieren<sup>9)</sup>. Gaethgens<sup>10)</sup> untersuchte genau die Farbe des Venenblutes bei Kaninchen, indem er sie an einer exponierten Vena jugularis oder direkt am Herzen, welches durch eine Öffnung im Diaphragma exponiert war, und an den Schleimhäuten (namentlich an der Schnauze) und an den Ohrgefäßen heller Kaninchen, beobachtete. In allen Fällen zeigte das venöse Blut die hellrote Farbe nach der Einführung von HCN per os, wenn die krampfhaften Bewegungen anfangen. Der Unterschied in der Farbe der beiden Herzseiten verschwand, obgleich das Herz eine Zeitlang

<sup>1)</sup> J. Meurice, Arch. intern. de Pharmacodyn. et de Théor. **16**, 469 (1906); Annales de la Soc. de Méd. de Gand **87**, 14 (1907).

<sup>2)</sup> J. Antal, Ungarisches Archiv f. Med. **3**, 117 (1894). — S. Lang, Archiv f. experim. Pathol. u. Pharmacol. **36**, 75 (1895). — J. G. Spenser, Cleveland Med. Gazette **10**, 353 (1895). — J. F. Heymans, Bulletin de l'Acad. Roy. de Méd. de Belg. (4) **13**, 564 (1899). — J. Meurice, Arch. intern. de Pharmacodyn. et de Théor. **7**, 11 (1900). — J. Hübner, ibid. **9**, 339 (1901).

<sup>3)</sup> J. Meurice, l. c.

<sup>4)</sup> J. Baer u. W. Meyerstein, Archiv f. experim. Pathol. u. Pharmacol. **63**, 441 (1910).

<sup>5)</sup> C. A. Herter u. A. J. Wakeman, Virchows Archiv **169**, 479 (1902).

<sup>6)</sup> E. L. Schubarth, Archiv f. med. Erfahrung **1824**, I, 68. — T. Nunneley, Transact. Prov. Med. and Surg. Assoc. **15**, 1 (1847). — Siehe auch W. Preyer, Die Blausäure, II. Teil. 1870, S. 87.

<sup>7)</sup> Siehe oben; auch A. Kölliker, Virchows Archiv **10**, 272 (1856).

<sup>8)</sup> J. Jones, New York Med. Record **2**, 459 (1867).

<sup>9)</sup> C. Bernard, Leçons sur les substances toxiques et médicamenteuses. 1857, p. 193.

<sup>10)</sup> C. Gaethgens, Hoppe-Seylers med.-chem. Untersuch., 3. Heft, 325 (1868).

in der Diastole verharrte. Diese helle Farbe wich bald der dunklen Venenfarbe, ob die Tiere starben oder sich erholten; im letzteren Falle konnte sie jedoch wieder durch eine zweite Einführung des Giftes erzeugt werden.

Roßbach und Papilsky<sup>1)</sup> stellten fest, daß bei warmblütigen Tieren die rote Farbe des Blutes in den Venen plötzlich erschien, und zwar in dem Augenblick, wo der Blutdruck anfang zu sinken. Corin und Ansieux<sup>2)</sup> konnten dies nicht bestätigen.

Es ist früh erkannt worden, daß diese Wirkung auf die Farbe des Blutes durch verschiedene Ursachen entstehen könne: HCN konnte eine beständige rote Verbindung mit Hämoglobin, analog zu CO-Hämoglobin bilden oder es konnte die rote Farbe des venösen Blutes von der Gegenwart von Sauerstoff herrühren; in diesem Falle wären mehrere Möglichkeiten ins Auge zu fassen: a) erhöhte Kreislaufgeschwindigkeit (durch Gefäßerweiterung oder erhöhte Herzstätigkeit); b) konnte der Sauerstoff fester an das Hämoglobin gebunden sein, oder das letztere konnte auf irgendeine Weise verhindert werden, seinen Sauerstoff abzugeben; c) die Körpergewebe konnten unfähig gemacht werden Sauerstoff aufzunehmen.

Es ist jetzt erkannt worden, daß diese Ursache die wichtigste ist, obgleich sie nicht in allen Fällen die ausschließliche Bedingung der roten Farbe des Venenblutes ist. Die Erörterung von anderen Möglichkeiten hat jedoch zur Entdeckung von vielen wichtigen Tatsachen geführt; daher soll eine kurze Übersicht dieser Besprechungen, da sie sehr innig mit der ganzen Geschichte der Pharmakologie des HCN verknüpft ist, gegeben werden.

Bernard warf die Frage auf, aber beantwortete sie nicht, ob die Giftigkeit des HCN nicht von einer Wirkung auf das Blut, ähnlich der von CO ausgeübt, herrühren könne. Hoppe-Seyler<sup>3)</sup>, welcher über die Oxydation im „lebenden Blute“ schrieb, sprach klar das aus, was man als die moderne Ansicht der physiologischen Wirkung des HCN betrachten kann; er behauptete, daß er zu einer Klasse von giftigen Substanzen gehöre, „welche die Funktion des Hämoglobins nicht beeinträchtigen, aber in den Organen selbst der Oxydation hinderlich sind“, und stellte ihn solchen Giften wie CO und H<sub>2</sub>S gegenüber, welche „dem Oxyhämoglobin den Sauerstoff nehmen oder die Fähigkeit, sich damit zu verbinden usw., überhaupt solche, welche es dem Stoffe unmöglich machen, die ihm im zirkulierenden Blute zukommende Funktion zu erfüllen.“ Er schrieb die rote Farbe des venösen Blutes der mit HCN vergifteten Tiere dem Blute zu, welches seinen Sauerstoff nicht abgegeben hat und fügt hinzu: „und hierfür ist kaum eine andere Ursache denkbar, als daß die Oxydation selbst suspendiert ist“.

Im folgenden Jahr äußerte jedoch Hoppe-Seyler<sup>4)</sup> die Annahme, daß die Giftigkeit des HCN von einer dem CO ähnlichen Wirkung herrühren könne; er erhielt eine beständige kristallinische Verbindung (wahrscheinlich Cyanhämoglobin) von HCN mit Hämoglobin. Preyer<sup>5)</sup> beschrieb das Spektrum von dem, was er für eine Verbindung von HCN und Hämoglobin hielt (es war wahrscheinlich Cyanhämatin); er hielt den Sauerstoff für fester gebunden in dieser Verbindung (auch in der von Hoppe-Seyler beschriebenen Verbindung von HCN und Hämoglobin) und schloß, daß KCN und HCN wahrscheinlich so giftig sind, „weil sie mit dem Blut-Hb sich verbindend dieses nicht nur der Fähigkeit berauben, sich in O-Hb zu verwandeln, sondern auch den vorhandenen Hb-Sauerstoff zu binden“. Hoppe-Seyler gab weitere Einzelheiten<sup>6)</sup> über die Bildung und die Eigenschaften der Verbindung von HCN

<sup>1)</sup> M. J. Roßbach u. J. Papilsky, Verhandl. d. phys.-med. Ges. in Würzburg, N. F. 9, 205 (1875/76).

<sup>2)</sup> G. Corin et G. Ansieux, Bulletin de l'Acad. Roy. de Méd. de Belg. (4) 7, 942 (1893).

<sup>3)</sup> F. Hoppe-Seyler, Med.-chem. Untersuchungen 1866, Heft 1, S. 140.

<sup>4)</sup> F. Hoppe-Seyler, Virchows Archiv 38, 435 (1867). Hermann, in einer Besprechung dieser Arbeit (Centralbl. f. d. med. Wissensch. 5, 270; 1867), lenkte die Aufmerksamkeit auf die Tatsache, daß HCN giftig für Frösche ist, während diese Tiere nicht durch blutverändernde Gifte wie CO vergiftet werden. Fontana (1781) hat gezeigt, daß das Destillat von Kirschlorbeerblättern für Frösche, welche ihres Blutes beraubt sind, giftig ist.

<sup>5)</sup> W. Preyer, Centralbl. f. d. med. Wissensch. 5, 269 (1867).

<sup>6)</sup> F. Hoppe-Seyler, Med.-chem. Untersuchungen 1867, Heft 2, S. 206.

und Hämoglobin an, stellte aber fest, daß die roten Blutkörperchen nicht imstande zu sein scheinen, HCN in chemische Verbindung weder in einem vergifteten Tier, noch wenn sie direkt mit HCN behandelt werden, zu treten.

In einer Arbeit mit Zaleski, ungefähr zu dieser Zeit, sagte Hoppe-Seyler<sup>1)</sup>, indem er die charakteristische Farbe des Venenblutes bei HCN-Vergiftung bespricht, „es ist kein Zweifel, daß diese hellrote Farbe des Venenblutes durch den arteriellen Sauerstoff bewirkt wird, den der Blutfarbstoff durch die Capillaren nicht verloren hat. Es ist hiernach weiter zu schließen, daß die normalen Oxydationsprozesse im Organismus sehr bedeutend erniedrigt sind.“

Ungefähr zu dieser Zeit erkannte Preyer<sup>2)</sup>, daß die giftige Wirkung des HCN nicht durch eine Verbindung von HCN mit Hämoglobin erklärt werden könnte, denn sie konnte nicht im Blut von Tieren, welche durch HCN getötet wurden, entdeckt werden; nur das Spektrum von reduziertem Hämoglobin oder von Oxyhämoglobin war vorhanden und das eine konnte leicht in das andere durch Schütteln mit Luft oder mit reduzierenden Agenzien verwandelt werden. Preyer schrieb jetzt die giftige Wirkung des HCN den direkten Wirkungen auf die Atmungs- und Kreislauforgane zu.

Das Fehlen jeder Veränderung im spektroskopischen Bild des Blutes von Tieren, welche mit HCN vergiftet wurden, ist auch von vielen späteren Forschern beobachtet worden<sup>3)</sup>; dies ist auch für das unsichtbare Spektrum<sup>4)</sup> und für das Spektrum des Blutes von lebenden Tieren, welche mit HCN vergiftet werden, der Fall<sup>5)</sup>.

Aus obigen Versuchen kann man schließen, daß das Blut von mit HCN vergifteten Tieren weder im sichtbaren noch im unsichtbaren Spektrum ein Absorptionsspektrum gibt, was das Vorhandensein einer Verbindung von HCN mit Hämoglobin zeigt. Daher kann keine der bekannten Verbindungen von HCN und Hämoglobin, welche solche Absorptionsspektren geben, als die Ursache weder der roten Farbe des Venenblutes noch als die der Giftigkeit von HCN angesehen werden.

Obleich die durch HCN mit Hämoglobin gebildeten Verbindungen von geringem pharmakologischem Interesse sind, und im Detail in Arbeiten über biologische Chemie und gerichtliche Medizin besprochen werden, mögen doch die wichtigsten darunter hier erwähnt werden.

HCN unterscheidet sich von den anderen Säuren darin, daß er Hämoglobin<sup>6)</sup> nicht zerstört oder sogar in konzentrierten Lösungen keine Abspaltung von Hämatin oder Hämochromogen<sup>7)</sup> verursacht. Der Zusatz von 40% HCN zu mäßig verdünntem Blut verursacht eine Trübung und die Farbe wird rot; zu unverdünntem Blut zugesetzt, erstarrt letzteres zu einem zinnoberfarbenen Gerinnsel, welches in Wasser leicht löslich ist (Lewin). Diese Farbe rührt von der am sorgfältigsten untersuchten Verbindung von HCN mit dem Blutfarbstoff, Cyanhämoglobin, her.

Cyanhämoglobin. Hoppe-Seyler und Preyer<sup>8)</sup>, auch Laschkewitsch<sup>9)</sup>, Lankester<sup>10)</sup>, Krukenberg<sup>11)</sup> und Bider<sup>12)</sup> hatten wahrscheinlich diese Verbindung in Hän-

<sup>1)</sup> F. Hoppe-Seyler, l. c. S. 258.

<sup>2)</sup> W. Preyer, Virchows Archiv **40**, 125 (1867).

<sup>3)</sup> E. Wagner, Über die Wirkung der Blausäure. Berlin 1880. — G. Valentin, Zeitschr. f. Biol. **18**, 173 (1882). — F. Strassmann, Verhandl. d. X. intern. med. Kongr. Berlin 1890, Abt. XVII (gerichtl. Med.) S. 20; auch G. B. Colpi, La Terapia moderna **5**, 281 (1891).

<sup>4)</sup> L. Lewin, Archiv f. experim. Pathol. u. Pharmakol., Suppl.-Bd **1908**, 337.

<sup>5)</sup> C. Gaethgens, Hoppe-Seylers med.-chem. Untersuchungen **1868**, Heft 3, S. 325. — Hiller u. Wagner, Centralbl. f. d. med. Wissensch. **15**, 577, 592 (1877). — J. Belky, Orvosi hetilap No. 18; zit. nach Malys Jahresber. d. Tierchemie **15**, 154 (1885); Virchows Archiv **106**, 148 (1886). — H. Szigeti, Vierteljahrsschr. f. gerichtl. Med. **6**, Suppl.-Bd., 9 (1893).

<sup>6)</sup> F. Hoppe-Seyler, Virchows Archiv **38**, 435 (1867).

<sup>7)</sup> R. v. Zeynek, Zeitschr. f. physiol. Chemie **33**, 426 (1901). — L. Lewin, Archiv f. experim. Pathol. u. Pharmakol. **1908**, Suppl.-Bd., 337.

<sup>8)</sup> Siehe oben.

<sup>9)</sup> W. Laschkewitsch, Archiv f. Anat., Physiol. u. wissenschaftl. Med. **1868**, 649.

<sup>10)</sup> E. R. Lankester, Archiv f. d. ges. Physiol. **2**, 491 (1869).

<sup>11)</sup> C. F. W. Krukenberg, Chem. Unters. z. wissenschaftl. Med. **1**, 80 (1886); zit. nach Malys Jahresber. d. Tierchemie **16**, 111 (1886).

<sup>12)</sup> G. Bider, Archiv d. Pharmazie **230**, 609 (1892).



den; sie wurde von Kobert<sup>1)</sup> unter dem Namen von Cyanmethämoglobin, ihr Spektrum im Ultraviolett von Grabe<sup>2)</sup> beschrieben; Haldane<sup>3)</sup> und v. Zeynek<sup>4)</sup> zeigten, daß das „Photomethämoglobin“, das von Bock<sup>5)</sup> dargestellt wurde, dieselbe Verbindung ist<sup>6)</sup>. v. Zeynek stellte Cyanhämoglobin in großen Mengen dar, indem er Methämoglobin mit HCN behandelte und er beschrieb seine Eigenschaften im einzelnen. Es krystallisiert in zwei Formen, ist leicht löslich in Wasser und sehr stabil; seine Lösungen sind sehr widerstandsfähig gegen Fäulnis. Es hat seine charakteristischen Absorptionsspektren im Gelbgrün und im Violett<sup>7)</sup>. Es enthält 0,158% CN. 6 g (welche jedoch nur 9,48 mg CN enthalten) hatten keine Wirkung, als sie einem Hunde von 8 kg gegeben wurden. Intravenös injiziert verursacht es die gewöhnlichen Symptome von HCN-Vergiftung, aber diese entwickelten sich langsamer<sup>8)</sup>. Unter gewissen Bedingungen [Einführung von Jodcyan<sup>9)</sup> oder eines Methämoglobin bildendes Gift vor oder nach dem HCN<sup>10)</sup>] scheint Cyanhämoglobin im lebenden Tier gebildet zu werden.

Nach Kobert wird Cyanhämoglobin in den Totenflecken von Leichnamen nach dem Tode durch HCN gefunden; er nimmt an, daß das Methämoglobin zuerst durch die Wirkung von Bakterien oder der Luft gebildet wird und sich dann mit HCN vereinigt. Straßmann<sup>11)</sup> glaubte, daß die rote Farbe der Totenflecke bei HCN-Vergiftung hauptsächlich von der Gegenwart des Oxyhämoglobins, welches die vergifteten Gewebe nicht zu reduzieren imstande sind, herrührte.

Cyanhämatin, welches nicht isoliert wurde und nur durch sein Spektrum bekannt ist<sup>12)</sup>, wird manchmal in der Schleimhaut des Magens und in den Venen der Serosa bei KCN-Vergiftung gefunden. Es verursachte bei der Schleimhaut eine hellrote Farbe. Die Gegenwart von Cyanhämatin wird durch seine Umwandlung in Cyanhämochromogen (siehe oben) sichergestellt. Die Reaktion zwischen Hämatin und HCN (Bildung von Cyanhämatin) kann sowohl für den Nachweis des Blutes<sup>13)</sup> wie für den des HCN<sup>14)</sup> benutzt werden. Cyanhämochromogen wird gebildet, wenn Ammoniumsulfid einer Cyanhämatinlösung zugesetzt wird; die Lösungen werden rosarot und es erscheint ein neues und auffallendes Spektrum<sup>15)</sup>.

1) R. Kobert, Über Cyanmethämoglobin und den Nachweis der Blausäure. Stuttgart 1891.

2) H. Grabe, Untersuchungen des Blutfarbstoffes auf sein Absorptionsvermögen für violette und ultraviolette Strahlen. Diss. Dorpat 1892.

3) J. Haldane, Journ. of Physiol. **25**, 230 (1900).

4) R. v. Zeynek, Zeitschr. f. physiol. Chemie **33**, 426 (1901); **34**, 108 (1901).

5) J. Bock, Skand. Archiv f. Physiol. **6**, 299 (1895).

6) Vgl. ferner E. Ziemke u. F. Müller, Archiv f. Anat. u. Physiol. **1901**, Suppl.-Bd., S. 177. — O. Leers, Biochem. Zeitschr. **12**, 252 (1908).

7) E. Rost, F. Franz u. R. Heise, Arbeiten a. d. Kaiserl. Gesundheitsamt **32**, 223 (1909). — E. Ziemke u. F. Müller, Archiv f. Anat. u. Physiol. **1901**, Suppl.-Bd., S. 177. — L. Lewin, l. c. — H. Grabe, l. c.

8) Husemann, zit. nach R. Kobert, Real-Enzyklopädie der gesamten Heilkunde, 4. Aufl., Bd. 2, S. 561 (1907). Wahrscheinlich war es diese Verbindung, mit der Preyer experimentierte mit ähnlichen Resultaten (Virchows Archiv **40**, 125; 1867).

9) R. Kobert, Über Cyanmethämoglobin und den Nachweis der Blausäure. Stuttgart 1891.

10) H. Szigeti, Vierteljahrsschr. f. gerichtl. Med. (3) **6**, Suppl., S. 9 (1893); die von Szigeti „Cyanhämatin“ genannte Verbindung war höchstwahrscheinlich Cyanhämoglobin.

11) F. Straßmann, Verhandl. d. X. intern. med. Kongr. Berlin 1890, Abt. XVII. (gerichtl. Med.), S. 20.

12) F. Hoppe-Seyler, Handbuch d. phys.-med. Analyse **1865**, 167; Centralbl. f. d. med. Wissensch. **1864**, II, 836. — F. Nawrocki, ibid. **1867**, 545. — W. Preyer, Die Blausäure, I. Teil. **1868**, S. 105. — L. Lewin, Lehrbuch der Toxikologie. 1897, S. 164. — H. Szigeti, l. c. — M. Richter, Prager med. Wochenschr. **1894**, 105. — L. Wachholz, Zeitschr. f. Medizinalbeamte **7**, 53 (1894). — H. Marx, Vierteljahrsschr. f. gerichtl. Med. **27**, 300 (1904). — L. Lewin, Archiv f. experim. Pathol. u. Pharmakol. **1908**, Suppl.-Bd., S. 337.

13) v. Hofmann, Wiener med. Wochenschr. **26**, 1121 (1876).

14) H. Szigeti, l. c.

15) W. Preyer, Die Blutkrystalle. Jena 1871, S. 153. — H. Hammerl, Vierteljahrsschr. f. gerichtl. Med. **4**, 53 (1892). — J. Haldane, Journ. of Physiol. **25**, 232 (1900). — E. Ziemke u. F. Müller, Archiv f. Anat. u. Physiol. **1901**, Suppl.-Bd., S. 177. — H. Marx, Vierteljahrsschr. f. gerichtl. Med. **27**, 300 (1904). — Rost, Franz u. Heise, l. c. — E. Ziemke, Chemiker-Zeitung, **35**, 1106 (1912).

### Die Bindung des Sauerstoffs im Blut.

Da es sich als unmöglich herausstellte, die rote Farbe des Venenblutes bei HCN-Vergiftung oder die Giftigkeit des HCN durch die Bildung von irgend-einer Verbindung des Giftes mit Hämoglobin zu erklären, näherte sich Gaethgens<sup>1)</sup> wieder Hoppe-Seylers ursprünglichem Standpunkt, daß die Wirkung von einer Interferenz mit der Oxydation in den Geweben herrührt. Er teilte das Problem in zwei Teile: „1. Wie verhält sich frisches, mit Blausäure behandeltes Blut in bezug auf Sauerstoffaufnahme, Sauerstoffabgabe und Kohlensäurebildung? 2. Wie verhält sich ein mit Blausäure vergiftetes Tier im respiratorischen Gaswechsel?“ Mit Hilfe von Methoden, welche später beschrieben werden sollen, welche aber heute als fehlerhaft erkannt worden sind, schloß Gaethgens in bezug auf den ersten Punkt, daß HCN sauerstoffreies Blut nicht verhindert Sauerstoff aufzunehmen, sondern, daß er die Sauerstoffabgabe schwieriger gestaltet. (Der erste Schluß wird für richtig, der zweite wird heute für unrichtig angesehen.) Er schloß auch, daß HCN haltiges Blut keine CO<sub>2</sub> einem CO<sub>2</sub>-freien Medium abgab.

In bezug auf den zweiten Punkt, der Wirkung des HCN auf den Gaswechsel, kam Gaethgens zu dem Schluß (welcher später unter „Stoffwechsel“ besprochen werden wird), daß es wahrscheinlich eine verminderte Sauerstoffabsorption vonseiten des vergifteten Tieres gibt.

Ein anderer Standpunkt in bezug auf die Natur der giftigen Wirkung des HCN, aber einer, welcher mit dem vorliegenden Gegenstand verwandt ist, wurde von Schönbein<sup>2)</sup> vertreten. Schönbein fand, daß HCN die Katalyse von H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> durch Blut hemmt, da in anderen Fällen die Wirkung des Giftes auf die Katalyse parallel zu seinen Wirkungen auf andere physiologische Wirkungen zu sein schien (Gärung des Zuckers durch Hefe, das Sprossen von Sprößlingen, die „Aktivierung“ des atmosphärischen Sauerstoffs, so daß Guajac blau wurde usw.) hielt er es für möglich, daß es auch die Funktion der roten Blutkörperchen störte, von welchen er glaubte, daß er den eingeatmeten atmosphärischen Sauerstoff zur chemischen Wirksamkeit im Organismus anregt.

Voit<sup>3)</sup> behauptete, daß das Blut eines Hundes, welcher durch eine gerade tödliche Dosis KCN getötet worden war, H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> viel weniger energisch zersetzte, als es normales Blut tat. Spätere Forscher berichten keine derartigen Ergebnisse<sup>4)</sup>. In diesem Zusammenhang möge die Ansicht von Ewald<sup>5)</sup> erwähnt werden, daß die Katalase die Sauerstoffabspaltung von Oxyhämoglobin erleichtert, daß diese durch HCN gehemmt wird, und daß dies die giftige Wirkung von letzterem erklärt.

Erst im Jahre 1889 näherte man sich der Frage der Ursache der hellroten Farbe des Venenblutes bei HCN-Vergiftung von dem Standpunkt der Blutgasanalyse aus; in diesem Jahre zeigte Geppert<sup>6)</sup>, daß tatsächlich das venöse

<sup>1)</sup> C. Gaethgens, Hoppe-Seylers med.-chem. Untersuchungen **1868**, Heft 3, S. 325.

<sup>2)</sup> C. F. Schönbein, Zeitschr. f. Biol. **3**, 140, 325 (1867); vgl. E. Schaer, *ibid.* **6**, 467 (1870).

<sup>3)</sup> C. Voit, Zeitschr. f. Biol. **4**, 364 (1868); vgl. auch Buchner, *zit. nach* L. Lewin, Archiv f. experim. Pathol. u. Pharmacol. **1908**, Suppl.-Bd., S. 337.

<sup>4)</sup> W. Preyer, Archiv f. d. ges. Physiol. **2**, 146 (1869). — F. Batelli u. L. Stern, Arch. di Fisiol. **2**, 471 (1905). — L. Lewin, l. c. — F. Duncker u. A. Jodlbauer, Biochem. Zeitschr. **33**, 253 (1911). — F. Duncker, Über den Einfluß verschiedener Gifte auf die Katalase und die peroxydaseartige Wirkung des Blutes. Diss. München 1911. — W. H. Welker u. J. L. Bollmann, Journ. biolog. chem. **48**, 445 (1921).

<sup>5)</sup> W. Ewald, Vierteljahrsschr. f. gerichtl. Med. (3) **33**, 335 (1907).

<sup>6)</sup> J. Geppert, Zeitschr. f. klin. Med. **15**, 208, 307 (1889).

Blut eines mit HCN vergifteten Tieres einen abnorm hohen Sauerstoffgehalt hat. So erhielt er die folgenden Zahlen aus Versuchen an Kaninchen, wobei das Blut in dem Augenblick entzogen wurde, in dem das Venenblut die charakteristische Farbe angenommen hat:

Sauerstoffgehalt in Prozenten:

Vers.-Nr.	in arteriellen Blut	in venösen Blut	Differenz
30	12,2	10,9	1,3
31	13,0	12,4	0,6

Derartige kleine Unterschiede zwischen dem Sauerstoffgehalt des arteriellen und venösen Blutes kommen bei normalen Tieren nicht vor, und der hohe Sauerstoffgehalt des venösen Blutes erklärt in befriedigender Weise die Farbe des letzteren.

Die Frage ob Sauerstoff zur Erzeugung der roten Farbe des Venenblutes nötig ist, ist von vielen Forschern vor und nach Gepperts Versuchen diskutiert worden. Bernard erwähnt sie gelegentlich. Gaethgens behauptete, daß die rote Farbe bei einem Kaninchen erschien, bei welchem die Versorgung mit Luft, durch die Lage der Trachealkanüle so gut wie aufgehoben war. Roßbach und Papilsky<sup>1)</sup> stellten fest, daß, wenn die Luft aus den Lungen eines Frosches ausgepreßt wurde und das Tier unter sauerstofffreies Öl gebracht wurde, und man das Blut dunkel werden ließ, es wieder rot wurde, wenn HCN gegeben wurde, obgleich nicht in dem Umfange wie wenn die Frösche an der Luft wären. Bei den Versuchen von Masoin und Verbrugge<sup>2)</sup>, in welchen die Luft aus den Lungen der Frösche gründlicher entfernt wurde, wurde die Notwendigkeit des Sauerstoffs zur Erzeugung der roten Farbe deutlicher gezeigt: Frösche, welche in CO<sub>2</sub>, N oder H gebracht werden und, nachdem Cyanose eingetreten war, sogar große Dosen von KCN erhielten, zeigten die charakteristische rote Farbe überhaupt nicht, während bei Fröschen, welche das KCN erhalten hatten, während sie der Luft ausgesetzt waren, und bei welchen das Venenblut rot geworden war, die rote Farbe allmählich verschwand, wenn das Tier in die oben genannten Gase gebracht wurde; das Blut nahm jedoch langsamer eine dunkle venöse Farbe im Falle der vergifteten, als in dem der nicht vergifteten Frösche an.

Geppert warf danach zunächst die Frage auf, ob die abnorm große Sauerstoffmenge im venösen Blut von einer Veränderung in der Sauerstoffbindung herrühre.

Gaethgens hatte schon die Annahme ausgesprochen, daß HCN das Blut derartig verändert, daß, obgleich sich das Hämoglobin leicht mit Sauerstoff verbindet, es sich nicht leicht davon trennt; er erklärte die arterielle Farbe des Venenblutes auf diese Weise. Gaethgens gründete seine Annahme auf Reagensglasversuche: er behauptete, daß hellrotes, defibriertes Blut, welches HCN enthält, nicht dunkel wurde, wenn Wasserstoff durchgeleitet wurde, während normales Blut unter diesen Umständen dunkel wurde. Wenn jedoch HCN dem dunkel gewordenen Blute zugesetzt und dasselbe mit Luft geschüttelt wurde, nahm das Blut Sauerstoff auf und wurde hell. Geppert nahm dagegen an, daß das Dunkelwerden des normalen Blutes nicht von der Wirkung des Wasserstoffs herrührte (denn dies kommt nur vor, wenn besondere Vorsichtsmaßregeln getroffen werden), sondern von Bakterienwirkung; das Fehlen

<sup>1)</sup> M. J. Roßbach u. J. Papilsky, Verhandl. d. phys.-med. Ges. in Würzburg, N. F. 9, 205 (1875/76).

<sup>2)</sup> P. Masoin et R. Verbrugge, Arch. intern. de Pharmacodyn. 3, 369 (1897).



des Dunkelwerdens in HCN -haltigem Blut schrieb er der Tatsache zu, daß das Gift das Wachstum der Bakterien hemmt. Geppert zeigte experimentell, daß eine kleine Menge dem Blut zugesetzter HCN sein Dunkelwerden verhindert, während normales Blut unter ähnlichen Bedingungen dunkel wurde; das erstere enthielt wenig, das letztere viele Bakterien. Das Fehlen des Dunkelwerdens rührt jedoch wahrscheinlich von einer Hemmung der Oxydationsprozesse, welche im Blute vorkommen, durch welche das Oxyhämoglobin reduziert wird, her<sup>1)</sup>.

Geppert zweifelte an der Möglichkeit, Schlüsse aus Bedingungen zu ziehen, welche man beim lebenden Tier (für welche 1 mg HCN pro kg giftig ist) aus Reagensglasversuchen erhält. Geppert zeigte durch Versuche, daß tatsächlich Oxyhämoglobin ebenso leicht bei mit HCN vergifteten Tieren reduziert wird, wie bei normalen Tieren. Er lenkte zuerst die Aufmerksamkeit auf die Tatsache, daß eine solche Reduktion bei mit HCN vergifteten Tieren vorkommt; in den späteren Stadien der Vergiftung wird das Venenblut dunkel und verliert viel von seinem Sauerstoff; so kann es nur 5% Sauerstoff enthalten, während das arterielle Blut 13 oder mehr Prozent enthält. Ein derartiges Resultat spricht gegen jede Veränderung in der Fähigkeit des Blutes, sich vom Sauerstoff zu trennen.

Geppert untersuchte dann die Frage, ob das Hämoglobin leicht zu der Zeit reduzierbar ist, wenn das Venenblut hellrot ist; er ließ mit HCN vergiftete Tiere Wasserstoff einatmen; das arterielle Blut wurde innerhalb von 40 Sekunden fast schwarz.

Es war jedoch noch möglich, daß, obgleich das Oxyhämoglobin unter den obengenannten Bedingungen reduziert werden konnte, die Verbindung trotzdem etwas fester war als normal. Um diesen Punkt festzustellen, ließ Geppert Tiere Luft einatmen, welche verschiedene Mengen Sauerstoff enthielt, und bestimmte dann durch Analysen der Blutgase, ob letzteres verschiedene Mengen von Sauerstoff absorbiert, wenn das Tier vergiftet war oder wenn es normal war. Die Versuche boten keine Schwierigkeiten, wenn man die Tiere Luft einatmen ließ, welche die normalen oder ungewöhnlich große Mengen von Sauerstoff enthielten: das Blut enthielt dieselbe Menge von Sauerstoff sowohl vor wie nach der Vergiftung.

Die Bestimmung der durch das Blut von vergifteten Tieren absorbierten Sauerstoffmenge, wenn man letztere Gasmischungen, welche kleine Mengen von Sauerstoff enthielten, einatmen ließ, boten sowohl beim Experimentieren<sup>2)</sup> als bei der Erklärung der Resultate Schwierigkeiten; aber einige von den Versuchen zeigten sehr deutlich, daß es unter diesen Bedingungen keinen bemerkenswerten Unterschied zwischen den absorbierten (oder abgegebenen) Sauerstoffmengen durch das Blut vor und nach der Vergiftung gab; Geppert glaubt, daß dieselbe Erklärung auf alle Versuche angewandt werden kann.

So schloß Geppert, daß HCN keine Wirkung auf die Fähigkeit des Hämoglobins hat, Sauerstoff aufzunehmen oder ihn abzugeben<sup>3)</sup>, und wie später besprochen werden wird, daß die abnorme Menge von Sauerstoff im Venenblut größtenteils von einem verminderten Sauerstoffverbrauch in den Geweben herührt. Da jedoch häufig ein Mangel an Parallelismus zwischen der Sauerstoff-

<sup>1)</sup> R. Kobert, Über Cyanmethämoglobin und den Nachweis der Blausäure. 1891, S. 41.

<sup>2)</sup> So erfolgte häufig Atemstillstand nach Dosen von Gift, welche ihn nicht erzeugten, wenn die Tiere Luft atmeten, welche den normalen Prozentsatz von O<sub>2</sub> enthielt.

<sup>3)</sup> Vgl. C. L. Evans, Journ. of Physiol. 53, 17 (1919).

menge im Venenblut (und daher seine Farbe) und dem verminderten Sauerstoffverbrauch besteht, glaubt Geppert, daß Veränderungen in der Kreislaufgeschwindigkeit des Blutes auch ein Faktor bei dem Sauerstoffgehalt des Venenblutes ist: je rascher der Kreislauf (durch erhöhte Herzstätigkeit oder Gefäß-erweiterung, oder beides), um so größer wird der Prozentsatz von Sauerstoff im Venenblute sein und umgekehrt<sup>1)</sup>.

Hämolyse. Es kommt keine Lösung von roten Blutkörperchen bei mit HCN vergifteten Tieren vor. Preyer<sup>2)</sup> und Geinitz<sup>3)</sup> zeigten, daß Hämolyse vorkommt, wenn ein Tropfen Amphibien- oder Säugetierblut in einem feuchten Raum der Wirkung von HCN-Dämpfen ausgesetzt wird.

Kobert<sup>4)</sup> stellte fest, daß HCN keine direkte hämolytische Wirkung hat, außer daß er das Protoplasma von den roten Blutkörperchen tötet, und daß tote Blutkörperchen leichter zerfallen als lebende. Ranc und Nantet<sup>5)</sup> fanden, daß KCN, Pferdeblut in der Stärke von 0,5 zu 5% zugesetzt, Hämolyse verursacht, (OH-Wirkung?); 0,1% (neutralisiert) hatte keine Wirkung (Hunt). Mittlere Konzentrationen von Formaldehyd hemmen stark, schwache Konzentrationen beschleunigen KCN- (auch KOH-) Hämolyse<sup>6)</sup>.

Preyer und Geinitz berichten von Formveränderungen der roten Blutkörperchen bei mit HCN vergifteten Amphibien, auch bei Säugetierblutkörperchen, welche HCN ausgesetzt wurden, und schrieben teilweise die Veränderungen in der Farbe des Blutes von mit HCN vergifteten Tieren ihm zu. Roßbach und Papilsky<sup>7)</sup> fanden solche Veränderungen nur bei viel größeren Konzentrationen, als jene waren, welche jene charakteristischen Wirkungen bei lebenden Tieren verursachen. Manassein<sup>8)</sup> sah eine Zunahme in der Größe von roten Blutkörperchen von mit HCN vergifteten Säugetieren.

Preyer<sup>9)</sup> behauptete, daß Leukocyten ihre Kontraktilität in minimalen Konzentrationen von HCN verlieren; Arkin<sup>10)</sup>, daß ihre phagocytische Tätigkeit durch m<sub>8</sub>-HCN stark und durch m<sub>250</sub>-HCN leicht herabgesetzt wird.

## VII. Wirkung auf das Zentralnervensystem.

Die Wirkungen des HCN auf das Zentralnervensystem sind nicht häufig der Gegenstand spezieller Forschung gewesen und es ist nicht leicht, ein befriedigendes Bild von der Wirkung in ihrer Gesamtheit zu erhalten. Die vorherrschende Wirkung ist zweifellos eine der Lähmung aller Gebilde des Zentralnervensystems; in der Tat ist dies oft die einzige beobachtete Wirkung. Häufiger, besonders bei warmblütigen Tieren, gibt es jedoch auch eine Reihe von Wirkungen, welche offenbar von einer Reizung von verschiedenen Teilen des Zentralnervensystems herrühren, aber von dieser Reizung glauben die meisten Forscher, daß sie größtenteils eine sekundäre Wirkung ist, welche von einer Interferenz mit

<sup>1)</sup> Siehe M. Chio, *Accad. med. Genova*, Sitzung v. 20. Febr. 1911; zit. nach *Centralbl. f. Biochemie u. Biophysik* **12**, 696 (1912); *Archiv. ital. de Biol.* **61** (1914).

<sup>2)</sup> W. Preyer, *Die Blausäure*, II. Teil, 1870, S. 90.

<sup>3)</sup> E. Geinitz, *Archiv f. d. ges. Physiol.* **3**, 46 (1870).

<sup>4)</sup> R. Kobert, *Über Cyanmethämoglobin und den Nachweis der Blausäure*. 1891, S. 35. — L. Asher u. H. Sollberger, *Biochem. Zeitschr.* **55**, 13 (1913) fanden, daß HCN Kaninchen injiziert ein tiefes Fallen von Hämoglobin und Blutkörperchenzahl verursachte; eine solche Wirkung fand nicht statt bei entmilzten Tieren. Vgl. auch H. Sollberger, *Diss. Bern* (1913); L. Asher u. M. Dubois, *Biochem. Zeitschr.* **82**, 141 (1917).

<sup>5)</sup> A. Ranc et A. Nantet, *Compt. rend. de la Soc. de Biol.* **66**, 121 (1909).

<sup>6)</sup> P. Eisenberg, *Biochem. Zeitschr.* **45**, 303 (1912). Vgl. derselbe, *Centralbl. f. Bakt., Parasitenk. u. Infektionskrankh. I*, **69**, 173 (1913).

<sup>7)</sup> M. J. Roßbach u. J. Papilsky, *Verhandl. d. phys.-med. Ges. in Würzburg*, N. F. **9**, 205 (1875/76).

<sup>8)</sup> W. Manassein, *Über die Dimensionen der roten Blutkörperchen*. Berlin 1872.

<sup>9)</sup> W. Preyer, *Die Blausäure*, 2 Teile. Bonn 1868/70.

<sup>10)</sup> A. Arkin, *Journ. of Infect. Diseases* **11**, 427 (1912); **13**, 408 (1913). Vgl. H. J. Hamburger, *Brit. med. Journ.* 1916, I, 37.

Oxydationsprozessen herrührt (d. h. von einer Form von Asphyxie oder Sauerstoffmangel).

### Kaltblütige Tiere.

Frösche. Eine Anzahl von Forschern<sup>1)</sup> in der ersten Hälfte des vorigen Jahrhunderts beschrieben die Wirkungen von HCN auf Frösche und Kröten; sie sprachen davon, daß die Tiere bewegungslos, matt, gefühllos werden und in seltenen Fällen allgemeine Starrheit, konvulsivische Bewegungen und in einem Falle „tetanische Krämpfe wie bei Strychnin“ zeigen. Preyer<sup>2)</sup> erwähnte den dyspnoeischen Charakter und das schließliche Aufhören der Atmung, aber er stellte fest, daß die Tiere nicht einmal immer unruhig wurden. Gréhant<sup>3)</sup> bemerkte auch das Fehlen von Krämpfen; er fand auch, daß zu der Zeit, wo die Atmung aufhörte, das Tier, wenn es auf den Rücken gelegt wurde, nicht versuchte, sich umzudrehen. Es gab jedoch in diesem Stadium deutliche Reflexbewegungen, wenn ein Fuß in verdünnte Essigsäure getaucht wurde. Die Reflexe verschwanden bald, aber das Herz fuhr fort, schwach zu schlagen. Stannius<sup>4)</sup> stellte fest, daß Krämpfe nicht vorkamen, wenn HCN direkt auf das Mark oder aufs Gehirn angewandt wurde.

Dontas<sup>5)</sup>, welcher die Symptome bei Esculenten genau beschrieb, bemerkte unregelmäßige, dann verlangsamte Atmung mit Pausen von zunehmender Länge; Muskelzuckungen, Verlust der Cornealreflexe und etwas später Stillstand der Atmung; dann Aufhören der willkürlichen und der reflektorischen Bewegungen. Der Verlauf der Vergiftung war bei Kaltfröschen ein längerer; der Lähmung ging ein mehr oder weniger ausgesprochener Krampfstadium voraus. Bunge<sup>6)</sup> beschrieb ähnliche Symptome bei Fröschen, welche HCN-Dämpfen ausgesetzt worden waren.

Dontas fand, daß Reflexbewegungen, welche durch Reizung des N. Ischiadicus verursacht wurden, geringer wurden und schließlich mit dem Eintritt der Lähmung nach der subcutanen Injektion von NaCN verschwanden.

Es scheinen keine Versuche einer Analyse der Wirkungen von HCN auf das Zentralnervensystem des Frosches seit den Versuchen von Bonnefin<sup>7)</sup> und de Kiedrowski<sup>8)</sup> gemacht worden zu sein. Ersterer behauptete, daß Krämpfe reflektorisch bei vergifteten Fröschen erzeugt werden können, welchen die Gehirnhemisphären entfernt worden sind und auch bei solchen, bei welchen die Medulla oder das Rückenmark auf verschiedenen Höhen durchschnitten worden ist; er schloß, daß alle Teile des unteren Teils des Zentralnervensystems Krämpfe erzeugen können, und er neigte zu der Ansicht, daß HCN das Zentral-

<sup>1)</sup> C. F. Emmert, *De venenatis acidi borussici in animalia effectibus*. Diss. Tübingen 1805. — J. J. A. Coullon, *Considérations médicales sur l'Acide prussique*. Thèse de Paris 1808. — H. Meyer, *Archiv f. physiol. Heilk.* **2**, 249 (1843). — T. Nunneley, *Transact. Prov. Med. and Surg. Assoc.* **15**, 1 (1847). — A. Kölliker, *Virchows Archiv* **10**, 272 (1856).

<sup>2)</sup> A. Preyer, *Die Blausäure*, I. Teil, 1868, S. 57.

<sup>3)</sup> N. Gréhant, *La Tribune Méd.* (2) **21**, 491 (1887); *Arch. de Physiol. normale et Pathol.* (5) **2**, 133 (1890).

<sup>4)</sup> Stannius, *Archiv f. Anat., Physiol. u. wissenschaft. Med.* **1852**, 92.

<sup>5)</sup> S. Dontas, *Archiv f. experim. Pathol. u. Pharmakol.* **59**, 430 (1908).

<sup>6)</sup> B. Bunge, *Archiv f. experim. Pathol. u. Pharmakol.* **12**, 41 (1880).

<sup>7)</sup> F. W. Bonnefin, *Recherches expérimentales sur l'action convulsivante des principaux poisons*. Thèse de Paris 1851, p. 24.

<sup>8)</sup> E. de Kiedrowski, *De quibusdam experimentis quibus quantum vim habeat acidum hydrocyanicum in nervorum systema cerebro-spinale atque in musculos systematis vertebralis probatur*. Diss. Breslau 1858. Zit. aus Preyer (*Die Blausäure*, II. Teil, 1870, S. 145) und Meißners Jahresber. **1858**, 510, 389. Vgl. G. Hepner, zit. nach Zentralbl. f. Bioch. u. Physiok **18**, 65 (1915).



nervensystem nicht erregt, sondern die Energie der Reflexe vergrößerte. Er verglich es in dieser Hinsicht mit Strychnin.

De Kiedrowski behauptete, daß HCN zuerst die graue, dann die weiße Substanz des Gehirns lähmt, daß bei Fröschen, welche durch HCN gelähmt sind, Reizung des Rückenmarks, Kontraktionen der Muskeln erzeugte, und daß Reflexbewegungen durch Reizung der hinteren Wurzeln ausgelöst werden können, daß das Rückenmark von vergifteten Fröschen seine Leitfähigkeit lange Zeit behielt, und daß frühes Verschwinden der Reflexbewegungen nicht infolge einer Lähmung des Rückenmarks, sondern infolge einer Lähmung der peripheren sensorischen Nerven erfolgte. Diese Ansichten stehen nicht im Einklang mit den jetzt angenommenen, obgleich ein genaues Studium der Wirkungen von HCN auf das Rückenmark nicht angestellt worden ist. In diesem Zusammenhang mögen jedoch die Versuche von H. Meyer<sup>1)</sup> erwähnt werden, in welchen gezeigt wurde, daß nachdem man die Haut eines Frosches mit einer 30 proz. HCN-Lösung gebadet hatte, Strychnin keinen Tetanus verursachte, außer wenn das Tier heftig geschüttelt wurde.

Ähnliche Wirkungen wie die bei Fröschen sind bei Salamandern und Eidechsen beschrieben worden (Meyer, Nunneley u. a.); bei letzteren wurde häufig Erbrechen beobachtet.

Jones<sup>2)</sup> beschrieb recht genaue Versuche an jungen (ungefähr 15 cm langen und 7—10 Tage alten) Alligatoren: per os eingeführter HCN verursachte einen schwankenden Gang und konvulsive Bewegungen, worauf Schnappen und heftige Krämpfe folgen; die Atmung ist sehr langsam (einmal jede 2 oder 3 Minuten) und krampfhaft; das Tier lag indifferent auf seinem Rücken oder Bauch und konnte nicht gehen. Alle Bewegung hörte bald auf, aber wenn es in kaltes Wasser geworfen wurde, machte es Schwimmversuche. Auf die Oberfläche des Großhirns angewendet, verursachte HCN keine Symptome, wenn nicht das Gehirn verwundet war, wo sich dann die gewöhnlichen Vergiftungssymptome entwickelten. Deutliche Symptome erschienen, wenn das Gift direkt auf das freigelegte Mark appliziert wurde: in weniger als einer Minute gab es heftige Krämpfe oder tetanische Bewegungen und Verlust der Muskelkraft; die Atmung wurde sehr unregelmäßig und langsam oder sie wurde sofort gehemmt; das Tier war unfähig zu schwimmen, aber die Augen blinzelten manchmal weiter, auch der Mund fuhr mehrere Minuten fort zu schnappen und nachdem diese Bewegungen aufgehört hatten, spontan aufzutreten, konnten sie durch Kneipen hervorgerufen werden.

Wenn das Gift dem Rückenmark in der Mitte zwischen den Vorderbeinen und der Gehirnbasis beigebracht wurde, gab es tetanische Krämpfe der willkürlichen Muskeln ohne Hemmung der Atmung; in Wasser geworfen, schwamm das Tier mit den Hinter- aber nicht mit den Vorderbeinen. Ähnliche Resultate, nur mehr oder weniger auf den Teil beschränkt, auf welchen das Gift appliziert wurde, wurden bei Anwendung von HCN auf die unteren Teile des Rückenmarks erhalten.

Jones schloß aus obigen Versuchen, daß HCN primär, direkt und hauptsächlich auf die Medulla und auf das Rückenmark wirkt; seine Wirkung plötzlich den Tod zu verursachen schrieb man der Wirkung auf die Medulla zu. Die Wirkungen waren wesentlich dieselben, ob das Gift direkt auf die Medulla appliziert oder ob es vom Magen resorbiert wurde, außer daß die Wirkung im

<sup>1)</sup> H. Meyer, Zeitschr. f. ration. Med. 5, 257 (1846).

<sup>2)</sup> J. Jones, New York Med. Record 2, 459 (1867).

letzteren Falle langsamer war. Jones glaubte, daß die Wirkung bei warmblütigen Tieren dieselbe ist.

Fische. Die Wirkungen bei Fischen<sup>1)</sup> variieren mit den Arten und der Konzentration des Giftes. Schwache Lösungen scheinen hauptsächlich einen Zustand von Trägheit zu erzeugen, aus welchem das Tier leicht erweckt werden kann. Größere Konzentrationen (1:2000 bis 10 000 z. B.) verursachten Erregung, Gleichgewichtsverlust (der Fisch schwamm mit dem Rücken nach unten), Krämpfe, Aufhören der Atmung. Selbst nach vollständiger Lähmung und Scheintod trat Erholung ein, wenn die Tiere in frisches, besonders in fließendes Wasser gebracht wurden. Verschiedene Arten zeigten verschiedene Grade von Widerstand; lebhaftere Forellen (*Salmo Fario*) waren sehr empfindlich (Nunneley); *Gobio fluviatilis* war empfindlicher als Karpfen (Gréhant); der Zitterrochen lebte 24 Stunden in Lösungen (KCN 1:2000), welche für See-telestostier in 10 bis 20 Minuten tödlich waren (Drzewina). *Fundulus heteroclitus* schien besonders empfindlich, da er in 1½ Stunden in KCN 1 zu 167 000 starb (Sollmann).

Es möge noch hinzugefügt werden, daß nach Coullon u. a.<sup>2)</sup> viele Wirbellose (Schnecken, Regenwürmer, Spinnen, Raupen, Käfer, Grillen, Bienen, Fliegen, Krabben usw.) analoge Symptome, oberflächlich wenigstens, zu jenen der niederen Wirbellosen zeigen, wenn sie mit HCN vergiftet werden: Unruhe, Bewegungen, Zuckungen, Zittern, Defäkation, heftige Konvulsionen, Tetanus, auf welchen Gefühllosigkeit folgt, Betäubung, Bewegungslosigkeit usw. sind beschrieben worden. Preyer behauptete, daß Insekten besonders zu Krämpfen geneigt sind.

### Warmblütige Tiere.

Die Symptome der Vergiftung durch HCN bei warmblütigen Tieren variieren beträchtlich mit der Größe der Dosis, der Tierart usw. Geppert<sup>3)</sup> beschrieb die Symptome, welche auf subcutane Injektion einer annähernd tödlichen Dosis bei einem der höheren Tiere (Hund, Katze, Kaninchen) folgen, folgendermaßen<sup>4)</sup>:

„Das erste Symptom, welches einige Minuten nach der Einspritzung auftritt, ist Vermehrung der Atemgröße. Sie steigt langsam an und erreicht bald das Doppelte und Dreifache der normalen. Dann folgt Defäkation und (bei Katzen und Hunden) Erbrechen. Der Gang der Tiere wird unsicher; Katzen und Hunde benehmen sich wie wenn sie betrunken wären. Die Dyspnoe wächst weiter. Endlich werden die Tiere ruhiger, legen sich auf den Bauch, die Extremitäten angezogen, oder setzen sich auf die Hinterbeine, die Vorderfüße aufgestemmt. Der Speichel strömt aus dem Maul. Die Reflexerregbarkeit ist intakt, das Sensorium frei. Dieser Zustand kann viele Minuten bis über eine Viertelstunde dauern. Aber dann zeigen sich neue Symptome. Die Gesichtsmuskulatur beginnt zu zucken, die Dyspnoe wächst und man beobachtet namentlich bei Kaninchen eine hellrote, pralle Injektion sämtlicher Ohrgefäße. Die Zuckungen vermehren sich, ein Zittern fliegt über den ganzen Körper, der Kopf wird in den Nacken geworfen und es tritt der erste allgemeine Krampfanfall ein. Meist sind die ersten Krampfanfälle nicht heftig (namentlich bei Hunden), aber jeder folgende übertrifft den vorhergehenden, bis Opistotonus und allgemeiner Streckkrampf erfolgt. Die Krämpfe erfolgen anfallsweise; in der Zwischenzeit

<sup>1)</sup> Emmert, l. c. — Nunneley, l. c. — Preyer, l. c. — N. Gréhant, Arch. de Physiol. normale et pathol. (5) 2, 133 (1890). — T. Sollmann, Amer. Journ. of Physiol. 16, 1 (1906). — A. Drzewina, Compt. rend. de la Soc. de Biol. 70, 777 (1911). — H. Almy u. R. K. Robinson, Journ. biolog. chem. 43, 97 (1920).

<sup>2)</sup> Zit. nach Preyer, Die Blausäure, II. Teil, 1870, S. 28.

<sup>3)</sup> J. Geppert, Zeitschr. f. klin. Med. 15, 208 (1899). Siehe auch den Abschnitt über den Stoffwechsel S. 27.

<sup>4)</sup> Sehr ähnliche Beschreibungen sind von Emmert (1805), Coullon (1808), v. Ittner (1809), Schubarth (1821) und vielen anderen in dem ersten Teil des letzten Jahrhunderts gegeben worden.

liegt das Tier gelähmt da. Während der Krämpfe erreicht die Dyspnoë ihren höchsten Grad. Die Atemgröße steigt bei Hunden bis auf das Siebenfache, bei Kaninchen auf das Doppelte, Dreifache (einmal bis auf das Zehnfache). Die Atmung ist auch während der Pausen zwischen den Krämpfen von fast gleicher Heftigkeit. Haben die Krämpfe ihren höchsten Grad erreicht, so brechen sie häufig ziemlich plötzlich ab; die Atemgröße sinkt von ihrer Höhe und nun folgt allgemeine Lähmung, verbunden mit Reaktions- und Bewußtlosigkeit. Keine Bewegung zeigt sich, nur die Atmung geht langsam, mit langen Pausen, in schweren, tiefen Zügen auf und nieder. Die Temperatur sinkt oft rasch um mehrere Grade. Dieser Zustand der höchsten Gefahr dauert minutenlang. Er kann in den Tod übergehen. Geschieht das nicht, so beginnen langsam die Zeichen des wiedererwachenden Lebens. Die Atmung wird schneller, die Atemgröße steigt. Aber die Respiration behält noch immer ihren eigentümlichen Charakter, tiefe Atemzüge mit längeren Pausen. Es stellen sich neue Krampfanfälle ein. Bald aber lassen die Krämpfe nach; die spontanen Bewegungen werden häufiger. Die Rückkehr zur Norm geht langsam vor sich; am längsten währt die Atmungssteigerung; auch eine gewisse Schwäche der Hinterextremitäten bleibt noch nach Stunden. Schließlich tritt völlige Erholung ein; der Sturm, der über den Organismus dahingefahren, hinterläßt keine Spuren.“

Die bei anderen Säugetieren und auch bei Vögeln<sup>1)</sup> verursachten Symptome, seien sie durch Eingabe per os, subcutan, intravenös oder durch Einatmung<sup>2)</sup> herbeigeführt, sind den obigen sehr ähnlich, vorausgesetzt, daß der Verlauf der Vergiftung nicht zu kurz oder zu andauernd ist. Zuckungen fehlen oft oder sind nur leicht angedeutet, ob dies mehr von individueller Abweichung oder von der Größe der Dosis herrührt, ist nicht festgestellt worden. Preyer behauptete, daß der Igel und junge Säugetiere gewöhnlich ohne Krämpfe sterben, und Hunt sah keine deutlichen Krämpfe bei Versuchen an mehreren Affen. Wenn die Krämpfe fehlen, können die früheren Symptome jenen der Chloralhydratvergiftung nicht unähnlich sein<sup>3)</sup>.

Beim Menschen<sup>4)</sup> bestehen die ersten Symptome der HCN-Vergiftung (abgesehen von dem herben Geschmack und dem Gefühl des Zusammenziehens im Pharynx, wenn das Gift per os genommen oder eingeatmet worden ist) in der Regel in motorischen und sensorischen Störungen, welche noch nicht der Gegenstand sorgfältiger Analyse gewesen sind.

So fiel Wilkes<sup>5)</sup>, der sich durch HCN, welcher in Berührung mit einer Wunde am Finger kam, vergiftet hatte, auf den Boden, wo er eine Minute lang liegen bleiben mußte. Es gab keine Störung des Bewußtseins; bald danach stand er heftig zitternd auf. Brodie<sup>6)</sup> und Wedemeyer<sup>7)</sup> erfuhren an sich ein großes Gefühl der Schwäche in den willkürlichen Muskeln, nachdem sie etwas HCN auf die Zunge gebracht hatten.

Arnold<sup>8)</sup>, welcher schwer vergiftet wurde, als er eine KCN-Lösung versuchte, fühlte einen leichten Schwindel und eine Neigung zu gähnen und zu seufzen; er verspürte dann einige Schwierigkeit, sein Unterkinn beim Sprechen zu benützen. Er eilte in eine wenige Minuten weit gelegene Apotheke; unterwegs bemerkte er, daß sein Gang schwankend war. Er verlangte ein Glas, welches eine Lösung von Brechweinstein und Brechwurzel enthalten sollte; er hatte Schwierigkeit, es an den Mund zu führen und er bemerkte nicht den Geschmack der Drogen und hatte keine Empfindung vom Schluckakt. Er fiel vom

<sup>1)</sup> G. Rudolphi, Beitrag zur Kenntnis der Wirkung des Cyankalium. Diss. Kiel 1891.

<sup>2)</sup> Siehe W. Preyer, Die Blausäure, II. Teil, 1870, S. 74. — F. Wagschal, Quantitative Studien über die Giftigkeit der Blausäuredämpfe. Diss. Würzburg 1903.

<sup>3)</sup> C. Binz, Vorlesungen über Pharmakologie, 2. Aufl. 1891, S. 601.

<sup>4)</sup> Vgl. H. Taube, Ein Beitrag zur Wirkung des Aqua Amygdalarum amarum. Diss. Greifswald 1888. Zit. nach Jahresber. d. ges. Med. **23**, I, 372 (1888).

<sup>5)</sup> G. Wilkes, Lancet **1904**, II, 1058.

<sup>6)</sup> B. C. Brodie, Phil. Transact. Roy. Soc. London **1811**, 178.

<sup>7)</sup> G. H. L. C. Wedemeyer, Physiologische Untersuchungen über das Nervensystem. Hannover 1817.

<sup>8)</sup> A. B. Arnold, Amer. Journ. Med. Sc. **57**, 103 (1869); vgl. T. Nunneley, Transact. Prov. Med. and Surg. Assoc. **15**, 1 (1847); A. Key-Åberg, Vierteljahresschr. f. ger. Med. **55**, 761 (1918); Bial, Gesundheitsing. **42**, 33 (1919), zit. nach H. Fühner, Deutsch. med. Wochenschr. **45**, 847 (1919).



Stuhl, ehe er das Brechmittel ausgetrunken hatte und war 6 Stunden lang bewußtlos, während welcher Zeit deutliche Dyspnöe und unwillkürliches Abgehen von Harn und Faeces, aber keine Krämpfe entstanden. Bei der Wiederkehr des Bewußtseins erkannte er Mitglieder seiner Familie, aber er konnte nicht zu ihnen sprechen; er erkannte auch den Geruch von Ammoniumcarbonat, das man ihm an die Nase hielt und kämpfte dagegen. Vollständiges Aufhören aller Symptome folgte augenblicklich auf das Erbrechen.

Die frühe Depression der motorischen Tätigkeit ist bei Tieren von Geppert (s. oben) u. a. beschrieben worden. Corin und Ansiaux<sup>1)</sup> beschrieben die Symptome folgendermaßen: Die hinteren Extremitäten wurden schlaff, sogar ehe die Dyspnöe sehr ausgesprochen war; die Reflexerregbarkeit war vermindert oder zerstört. Diese Lähmung nahm zu, konnte aber durch Krämpfe unterbrochen werden. Die Lähmung ist zentral, aber nicht vollständig, denn wenn ein etwas stärkerer Reiz als der normalerweise notwendige auf die corticalen motorischen Querschnitte appliziert wurde, erhielt man Kontraktionen, die sogar bis zum Tode des Tieres erhalten werden können.

Auf diese vorläufigen Symptome folgt rasch Verlust des Bewußtseins, und in vielen Fällen Krämpfe. Bei mit HCN vergifteten Menschen, die sich aber erholten, dauerte die Bewußtlosigkeit oft mehrere Stunden (6 Stunden im Falle von Arnold; s. oben) an; in einem Falle erzählt man, daß sie 3 Tage andauert hat<sup>2)</sup>. Es werden mehrere Fälle berichtet, in welchen das Bewußtsein durch Übergießungen mit kaltem Wasser wieder hergestellt wurde<sup>3)</sup>.

Viele Forscher lenkten die Aufmerksamkeit auf die Ähnlichkeit zwischen manchen von diesen HCN-Wirkungen (Gefühllosigkeit, Verlust der Empfindung und des Bewußtseins) und jenen des Opiums und hatten HCN in die menschliche<sup>4)</sup> wie in die tierärztliche Medizin<sup>5)</sup> als Beruhigungsmittel eingeführt; es wurde festgestellt, daß die Schlafsucht eine der am häufigsten beobachteten Wirkungen bei fortgesetzter Einführung von HCN ist<sup>6)</sup>.

Nach der Entdeckung der anästhesierenden Wirkung von Äther und Chloroform wurde die Wirkung von HCN auf das Zentralnervensystem häufig mit der dieser Mittel verglichen<sup>7)</sup>. Ozanam beobachtete jedoch, daß die Erholung nicht eintrat, wenn die Einatmung von HCN andauert; mit mäßigen Mengen von HCN konnte ein Zustand der Anästhesie während 5 bis 15 Minuten aufrecht erhalten werden, auf welchen Erholung folgte.

Krämpfe. Krämpfe sind keineswegs ein konstantes Symptom der HCN-Vergiftung bei warmblütigen Tieren; ihr Erscheinen hängt von der Menge des genommenen Giftes, von der Tierart [häufiger bei Kaninchen als bei Hunden; Gréhant<sup>8)</sup>], dem Alter (selten bei jungen Tieren; Preyer), und anderen unbekannten Ursachen ab. Gréhant schrieb das Fehlen von Krämpfen nach kleinen (aber noch tödlichen) Dosen von HCN dem Gift zu, das die Nervenzentren in einer zu verdünnten Form erreichte, um dieselbe zu Krämpfen zu reizen; Binz glaubte, daß die kleinen Dosen Zeit hatten, die Ganglien zu lähmen, von

<sup>1)</sup> G. Corin et G. Ansiaux, Bull. de l'Acad. Roy. de Méd. de Belg. (4) **7**, 492 (1893).

<sup>2)</sup> F. Scholz, Wiener med. Wochenschr. **16**, 1529 (1866).

<sup>3)</sup> Siehe z. B. T. Nunneley, Prov. Med. and Surg. Journ. **9**, 517 (1845).

<sup>4)</sup> F. Magendie, Annales de Chim. et de Phys. **6**, 347 (1817); Recherches physiologiques et cliniques sur l'emploi de l'acide prussique, etc. Paris 1819. Siehe auch T. Nunneley, Transact. Prov. Med. and Surg. Assoc. **15**, 1 (1847).

<sup>5)</sup> E. L. Schubarth, Archiv f. med. Erfahrung **1824**, I, 68.

<sup>6)</sup> A. Becquerel, Gaz. Méd. de Paris (2) **8**, 1 (1840).

<sup>7)</sup> Siehe: T. Nunneley, Edinb. Med. and Surg. Journ. **72**, 343 (1849). — C. Ozanam, Compt. rend. de l'Acad. des Sc. **47**, 483 (1858). B. von Issekutz, Biochem. Zeitschr. **88**, 219 (1918).

<sup>8)</sup> N. Gréhant, Compt. rend. de la Soc. de Biol. (9) **2**, 125 (1890).

welchen die Erstickungskrämpfe ausgelöst würden. Das Fehlen von Krämpfen beim Menschen ist am häufigsten festgestellt worden, wenn der Tod rasch auf große Dosen folgte.

Die Krämpfe haben tetanischen Charakter und sind zentralen<sup>1)</sup>, wahrscheinlich medullären Ursprungs. Nach Durchschneidung des Rückenmarks (Pferd) zwischen dem ersten und zweiten Cervicalwirbel hörten sie in den Teilen unter dem Durchschneidungspunkt auf, aber jene des Kopfes dauerten weiter<sup>2)</sup>.

Die Krämpfe unterscheiden sich in ihrem Charakter nicht von jenen, welche bei gewöhnlicher Asphyxie, wie nach der Einatmung von Wasserstoff vorkommen; die Tatsache jedoch, daß künstliche Atmung nach HCN eine verhältnismäßig geringe Wirkung hat, sie zu verhindern, zeigt, daß andere Faktoren dabei im Spiele sind.

**Wirkung des HCN auf die respiratorischen, vasomotorischen<sup>3)</sup> und andere Medullär-Zentren.** Es ist früh erkannt worden, daß ein enger Parallelismus zwischen den Wirkungen von HCN auf eine Reihe von Medullär-Zentren und jenen der Asphyxie und Anämie der Medulla besteht. So lenkte Lazarski<sup>4)</sup> die Aufmerksamkeit auf die Reizung des herzhemmenden Zentrums und die Blutdrucksteigerung, sowie auf die Krämpfe, die sowohl bei HCN-Vergiftung wie bei Asphyxie vorkommen.

Geppert<sup>5)</sup> verglich die Symptome bei HCN-Vergiftung mit jenen, welche man beobachtet, wenn ein Tier in verdünnte Luft gebracht wird (bei einem barometrischen Druck von ungefähr 30 cm z. B.). In beiden Fällen gibt es zuerst eine Steigerung der Atemgröße und dann Koordinationsstörungen (Rauschzustand); dann folgen Bewußtlosigkeit, Krämpfe, Lähmung, Reaktionslosigkeit usw. Es gibt eine Steigerung, dann einen Fall des Blutdrucks, eine Verlangsamung des Pulses (Vagusreizung); bei Kaninchen eine starke Injektion der Ohrgefäße.

Plange<sup>6)</sup> beschrieb die Beziehung der Veränderungen im Atemzentrum zu jenen gewisser anderer Zentren folgendermaßen: Das Brechzentrum wird kurz nach der ersten Reizung des Atemzentrums gereizt; leichte Krämpfe erscheinen vor dem ersten Maximum in der Atemgröße. Die schwereren Krämpfe erscheinen gegen das Ende der ersten Respirationssteigerung und während des ersten Teiles des Abfalls; Lähmung tritt ein während des letzteren Teiles des Abfalls und dauert während des zweiten Maximums der Respirationssteigerung und nachdem die Atmung wieder zur Norm zurückgekehrt ist. So haben wir das Phänomen der Lähmung der motorischen Zentren, während sich das Atemzentrum in einem Zustand der Reizung befindet; das Atemzentrum ist also widerstandsfähiger als die motorischen Zentren — ein Schluß, welcher auch aus den Versuchen von Geppert u. a. und aus Beobachtungen am Menschen gezogen werden kann. Boehm und Knie hatten gefunden, daß die Atembewegungen lange vor der Wiederkehr der Reflexerregbarkeit zurückkehren; von der Reflextätigkeit und der Blutdrucksteigerung sagten Boehm und Knie,

<sup>1)</sup> F. W. Bonnefin, Sur l'acide prussique. Diss. Paris 1851. [S. Morita, Arch. exper. Path. u. Pharmakol. **78**, 208 (1915); C. L. Evans, Journ. of Physiol. **53**, 15 (1919)].

<sup>2)</sup> G. L. H. C. Wedemeyer, Physiologische Untersuchungen über das Nervensystem. Hannover 1817, S. 234.

<sup>3)</sup> Siehe auch die Abschnitte über Atmungsorgane und Kreislauf.

<sup>4)</sup> J. Lazarski, Med. Jahrbücher, Wien 1881, S. 141 (C. L. Evans, l. c.).

<sup>5)</sup> J. Geppert, Zeitschr. f. klin. Med. **15**, 208 (1889).

<sup>6)</sup> O. Plange, Über die Wirkung des Cyankaliums auf Art und Größe der Atmung. Diss. Bonn 1887.

daß sie parallel gingen. Aus diesen und anderen Versuchen kann geschlossen werden, daß, obgleich der Tod gewöhnlich infolge von Lähmung des Atemzentrums erfolgt, dieses Zentrum trotzdem widerstandsfähiger ist, als es gewisse andere, namentlich höhere Zentren sind.

Corin und Ansiaux<sup>1)</sup> behaupteten, daß wenn man geeignete Dosen von HCN gibt oder sie direkt in das Blut injiziert, die Kurven, welche die Wirkungen des Giftes auf die respiratorischen, vasomotorischen und herzhemmenden Zentren zeigen, identisch mit jenen der Asphyxie werden (Abklemmung der Trachea); sie behaupten, daß das vasomotorische Zentrum eine kurze Zeit lang nach der Lähmung des herzhemmenden Zentrums tätig ist; sie beschreiben auch eine sekundäre Blutdrucksteigerung, welche von der Beschleunigung des Herzens infolge der Lähmung des herzhemmenden Zentrums herrührt.

Grove und Loevenhart<sup>2)</sup> zeigten, daß die relative Empfindlichkeit für HCN bestimmter Medullär-Zentren genau derjenigen entspricht, welche man findet, wenn das Mark anämisch gemacht wird<sup>3)</sup>. Kleine (Schwellen) Dosen, intravenös injiziert, verursachen einen kurzen Atemstillstand (auf welchen Reizung folgt); solche Dosen haben keine Wirkung auf die herzhemmenden oder vasomotorischen Zentren. Etwas größere Dosen reizen das vasomotorische Zentrum; es sind gewöhnlich noch größere Dosen erforderlich, um das herzhemmende Zentrum zu reizen. Mit übermäßigen Dosen wird das Atemzentrum nach einem kurzen Reizstadium vorübergehend gelähmt, während die vasomotorischen und herzhemmenden Zentren sich noch im Reizstadium befinden.

Rudolphi<sup>4)</sup> fand das Brechzentrum bei Tauben widerstandsfähiger gegen HCN als es das Atemzentrum ist. Letzteres wurde sicher durch 35%, ersteres durch 45% der tödlichen Dosis gereizt; Meyer<sup>5)</sup> fand keine solchen deutlichen Unterschiede. Verschiedene Rückenmarkszentren werden auch häufig gereizt, wobei sie zu Entleerung von Faeces, von Harn und von Samen führen.

**Die Natur der Wirkung von HCN auf das Nervensystem.** Die große Ähnlichkeit zwischen den Wirkungen von HCN auf das Zentralnervensystem und jenen der auf verschiedene Weisen erzeugten Asphyxie führten früh zu Versuchen, die beiden zu identifizieren. Es ist jedoch früh erkannt worden, daß deutliche Unterschiede bestehen. So wurden die Krämpfe und andere Anzeichen der Reizung durch HCN nicht durch künstliche Atmung verhindert.

Die Frage, ob das Leben verlängert oder der Tod bei HCN-Vergiftung durch die Verwendung künstlicher Atmung verhütet werden kann, ist viel diskutiert worden<sup>6)</sup>. Preyer nahm an, daß das Leben erhalten werden könnte, wenn künstliche Atmung zu irgendeiner Zeit, ohne daß das Herz aufgehört hat zu schlagen, eingeführt wird. Spätere Forscher<sup>7)</sup> erhielten viel weniger günstige Resultate; Heymans und Masoin<sup>8)</sup> fanden, daß sich Kaninchen, unter

<sup>1)</sup> G. Corin et G. Ansiaux, Bull. de l'Acad. Roy. de Méd. de Belg. (4) 7, 942 (1893). Kurven auf S. 946 u. 947.

<sup>2)</sup> W. E. Grove and A. S. Loevenhart, Journ. of Pharmacol. and Experim. Therap. 3, 131 (1911).

<sup>3)</sup> Vgl. J. A. E. Eyser, Journ. of Experim. Med. 8, 565 (1906).

<sup>4)</sup> G. Rudolphi, Beitrag zur Kenntnis der Wirkung des Cyankaliums. Diss. Kiel 1891.

<sup>5)</sup> W. Meyer, Beitrag zur Kenntnis der Wirkung des Bromcyans. Diss. Kiel 1896, S. 19.

<sup>6)</sup> Ältere Literatur von W. Preyer, Virchows Archiv 40, 125 (1867); Die Blausäure, 1868/70.

<sup>7)</sup> R. Böhm u. A. Knie, Archiv f. experim. Pathol. u. Pharmacol. 2, 129 (1874). — O. Plange, Über die Wirkung des Cyankalium auf Art und Größe der Atmung. Diss. Bonn 1887. — G. Corin u. G. Ansiaux, l. c.

<sup>8)</sup> J. F. Heymans et P. Masoin, Arch. intern. de Pharmacodyn. 3, 359 (1897).



künstlicher Atmung von der doppelten tödlichen Dosis (intravenös injiziert) erhalten. Die günstige Wirkung kann größtenteils von einer beschleunigten Ausscheidung des Giftes herrühren.

In diesem Zusammenhang mögen einige Versuche von Preyer<sup>1)</sup> über die Wirkung der Apnoe auf mehrere Symptome der HCN-Vergiftung erwähnt werden: er behauptete, daß wenn tödliche (aber nicht übermäßige, die Lähmung des Herzens verursachten) Dosen von HCN in apnoeisch gemachte Kaninchen injiziert werden, weder Krämpfe, noch Verlust des Bewußtseins, noch Pupillenerweiterung, noch Exophthalmus, noch irgendeine Art von Atemstörung auftraten<sup>2)</sup>; es gab auch keine Verlangsamung des Herzens (Fehlen einer Reizung der Vaguszentren durch Asphyxie). Aus diesen Resultaten schloß Preyer, daß die Krämpfe bei HCN-Vergiftung von einer Behinderung der Atmung herrühren, „wenn man ein besonderes Krampfzentrum annehmen will, so muß man ihm jedenfalls eine direkte Erregung durch Blausäure absprechen, es wird nur durch Reizung des Atmungs-zentrums erregt“.

Nachdem erkannt worden war, daß die Krämpfe bei HCN-Vergiftung nicht genau mit jenen bei gewöhnlicher Asphyxie vorkommenden zu vergleichen sind, wurden Versuche gemacht, sie als von einer Vermittlung mit dem Kreislauf in dem Gehirn herrührend, zu erklären. Preyer hat der Verlangsamung oder der Hemmung des Herzens infolge von zentraler Vagusreizung viel Bedeutung beigelegt. Hermann<sup>3)</sup> zeigte jedoch, daß Krämpfe nach Durchschneidung der Vagi vorkommen, wenn die künstliche Atmung fortgesetzt wird, und wenn das Herz heftig schlägt, und er schloß, daß sie nicht Kreislaufveränderungen im Gehirn zugeschrieben werden können. Er wies ferner darauf hin, daß die Annahme, daß HCN eine direkt krampfmachende Wirkung auf Warmblüter hat, unwahrscheinlich ist, denn eine solche Annahme würde die weitere Vermutung in sich schließen, daß die fundamentale Wirkung des Giftes bei Kaltblütern und Warmblütern verschieden ist. Er nahm an, daß die Krämpfe bei Warmblütern von einer Behinderung der inneren Atmung herrühren kann; ihr Fehlen bei Kaltblütern schrieb er der Tatsache zu, daß eine Behinderung des respiratorischen Gaswechsels im Gehirn keine Krämpfe bei diesen Tieren verursacht. Hermann schrieb diese Behinderung der inneren Atmung einer Kontaktwirkung im Sinne von Hoppe-Seyler und Schönbein zu, und schloß folgendermaßen:

„Einen Einwand gegen diese Anschauungen konnte man darin sehen, daß das Blut der durch Blausäure getöteten Warmblüter so dunkel ist wie gewöhnliches Erstickungsblut. Aber man darf, wie schon angedeutet, die vermutete Erschwerung der Gewebsatmung sich nicht als absolute Behinderung vorstellen. Gangliöse Zentralapparate können schon durch einen Grad der Erschwerung heftig leiden, den andere Organe, z. B. die Muskeln, noch gar nicht merken. . . . Wirklich sind die Muskeln zur Zeit des Blausäure-Todes noch völlig erregbar . . . und ihre heftigen und allgemeinen Konvulsionen mögen zur Dunkel-färbung des Blutes wesentlich beitragen. Bei sehr großen Dosen fällt in der Tat die hellrote Färbung des Leichenblutes auf und dasselbe ist bei Fröschen der Fall, an deren hellroter Blutfarbe der Mangel der inneren Atmung möglicherweise einen Anteil hat.“

Es ist ferner erkannt worden, daß sich die Wirkungen von HCN auf die herzhemmenden und vasomotorischen Zentren von jenen der gewöhnlichen Asphyxie unterscheiden, denn sie kamen bei curaresierten Tieren unter künstlicher Atmung vor; Krämpfe kamen bei solchen Tieren auch vor, wenn die Curaresierung unvollkommen war<sup>4)</sup>.

<sup>1)</sup> W. Preyer, Die Blausäure, I. Teil, 1868, S. 67.

<sup>2)</sup> Amory, Boston Med. and Surg. Journ. 86, 187 (1872) erhielt ähnliche Resultate, wenn künstliche Atmung unmittelbar nach der Einführung von HCN angefangen wurde; er konnte den Tod durch andauernde künstliche Atmung nicht verhüten.

<sup>3)</sup> L. Hermann, Lehrbuch der experimentellen Toxikologie. 1874, S. 293.

<sup>4)</sup> J. Lazarski, Med. Jahrbücher, Wien 1881, S. 141.

Geppert<sup>1)</sup> schrieb alle Wirkungen des HCN auf das Zentralnervensystem einer „inneren Erstickung“ zu, ähnlich wie es Hermann für die Krämpfe getan hat, wobei er aber außerdem viel experimentelle Beweise für seine Ansicht bringt (s. Abschnitt über den Stoffwechsel). So fand er, daß das Blut, welches aus dem Gehirn eines vergifteten Tieres kommt, hellrot war, was zeigt, daß die Nervenzellen nicht imstande waren, Sauerstoff zu absorbieren; die Möglichkeit, daß die Farbe teilweise von vermehrtem Blutstrom herrührt, konnte jedoch nicht ausgeschlossen werden.

Geppert erkannte, daß die Geschwindigkeit, mit welcher die Symptome auf die intravenöse Injektion von HCN folgen, die größte Schwierigkeit bei obiger Erklärung bietet: wenn eine große Dosis HCN in eine Vene injiziert wird, hört die Atmung fast sofort auf, Lähmung und Tod folgen fast unmittelbar nach. Ein solches Bild entsteht nicht aus dem Sauerstoffentzug, wie er bei gewöhnlicher Asphyxie vorkommt. Bei letzterer wird jedoch der Sauerstoffgehalt relativ langsam reduziert, während die Wirkung von HCN, die Nervenzellen unfähig zu machen, sich mit Sauerstoff zu verbinden, fast augenblicklich eintreten kann. Geppert lenkte jedoch die Aufmerksamkeit auf Versuche, in welchen das Gehirn mit großer Geschwindigkeit des Sauerstoffs beraubt wurde und bei welchen die Symptome auffallend ähnlich werden mit jenen, welche auf die intravenöse Injektion von HCN folgen. So fanden Nasse<sup>2)</sup> und auch Zuntz (von Geppert zitiert), daß wenn physiologische Salzlösung (oder Natriumbicarbonatlösung, eventuell sogar mit Zusatz freier Kohlensäure (Zuntz) durch eine Kanüle in die Aorta descendens nach dem Gehirn injiziert wird und zu gleicher Zeit die Aorta am Herzen abgebunden und die Vena cava super. durchschnitten wurde, der Tod fast momentan eintrat, ohne Erscheinung von Krämpfen oder Atemnot. Der Tod ohne Krämpfe tritt auch mit großer Geschwindigkeit ein, wenn das Blut rasch fast allen Sauerstoffes, durch die Einatmung reiner CO<sup>3</sup>), beraubt wird.

Dieser Schluß wird, soweit das Atemzentrum in Betracht kommt, durch die Versuche von Geppert über die kombinierte Wirkung von HCN und Sauerstoffentzug unterstützt. Geppert fand, daß wenn das Gift gegeben wird, wenn das Tier sauerstoffarme Luft atmet, Atemhemmung auf Dosen folgte, welche sonst nie diese Wirkung hatten. Wenn ähnlicher Weise ein Tier mit einer Dosis HCN vergiftet wurde, die zu klein ist, um Atemhemmung zu verursachen, trat letztere sofort ein, wenn man das Tier Wasserstoff einatmen ließ; die Atembewegungen kamen wieder, wenn der Wasserstoff durch Luft ersetzt wurde.

Die Intensität der Symptome von seiten des Nervensystems verläuft jedoch nicht, wie später gezeigt werden wird, parallel der gesamten Verminderung des Sauerstoffverbrauches; denn letztere rührt größtenteils von einer direkten Wirkung des Giftes auf die Muskeln her, während die nervösen Symptome von einer ähnlichen, aber nicht notwendigerweise gleichzeitigen Wirkung auf das Zentralnervensystem stammen. Dies erklärt auch (Geppert), warum in einer Klasse von Tieren das Sinken der Oxydationen früher und deutlicher auftritt als bei einer anderen: die Wirkung des HCN auf das Nervensystem tendiert die Summe der Verbrennungen zu steigern, die auf die Muskeln, sie zu vermindern. Daher ist bei Tieren mit einem höher entwickelten Nervensystem (Hunden) die Wirkung darauf zuerst sehr überwiegend und tendiert die Wirkung

<sup>1)</sup> J. Geppert, Zeitschr. f. klin. Med. **15**, 208 (1889).

<sup>2)</sup> O. Nasse, Centralbl. f. d. med. Wissensch. **1870**, 273.

<sup>3)</sup> H. Eulenberg, Handbuch der Gewerbehygiene. 1876, S. 334.

auf die Verbrennungen zu verdunkeln; bei trägeren Tieren (Kaninchen) erscheint die Wirkung auf den Sauerstoffverbrauch sofort.

Lewin<sup>1)</sup> hält die allgemein angenommene Ansicht von der HCN-Vergiftung nicht für befriedigend und nimmt an, daß die Unfähigkeit der Gewebe, Sauerstoff aufzunehmen, nur eine mitwirkende Ursache ist, während die direkten und wesentlichen Angriffspunkte des Giftes, wie es bei vielen anderen Giften der Fall ist, die Zentren im Gehirn sind.

Herter<sup>2)</sup> fand, daß das Gehirn von mit HCN vergifteten Tieren, in deren Venen Methylenblau injiziert worden war, sich viel weniger blau an der Luft färbte wie das der unvergifteten Tiere, und daß auch aus dem vergifteten Hirn viel weniger Farbstoff sich extrahieren ließ als aus dem normalen. Das Blut der vergifteten Tiere enthielt gewöhnlich mehr Methylenblau als das der Kontrolltiere. Herter war geneigt, die relativ kleine Menge von Farbe im Hirn durch eine verminderte Bindungsfähigkeit der Cerebralzellen für das Methylenblau zu erklären und schloß, daß es sich möglicherweise um einen analogen Prozeß wie bei der Hemmung der Sauerstoffaufnahme handelt.

Wirkungen von verschiedenen Arzneimitteln auf HCN-Vergiftung. Die Wirkung von einer Anzahl von Mitteln auf die des HCN ist untersucht worden, wobei der Gegenstand der Forschung in der Regel das Suchen eines Gegengiftes war. Es sollen hier nur kurz bestimmte Mittel erwähnt werden, von welchen man glaubt, daß sie einen physiologischen (dynamischen) Antagonismus gegen HCN ausüben; von einigen von diesen glaubte man jedoch erst, daß sie ungiftige Verbindungen mit ihm eingehen. So hielt man Chlor (durch Einatmung oder auch Einführung von Chlorwasser) viele Jahre lang für ein nützliches Antidot<sup>3)</sup>; spätere Forscher betrachteten es offenbar nur als ein Agens, um reflektorisch die Atmung und den Kreislauf zu heben, aber Callies<sup>4)</sup> dachte, daß es HCN ungiftig machen würde, indem es ihm Wasserstoff entzieht. Von Ammonium glaubte man auch viele Jahre, daß es ein Antidot von HCN sei<sup>5)</sup>; es ist als ein Antidot für Kirschchlorbeer<sup>6)</sup> empfohlen worden vor der Entdeckung des HCN. Spätere Forscher schienen es nur durch seine Reflexwirkungen für nützlich zu halten, aber frühere Autoren<sup>7)</sup> glaubten, daß Ammoniumcyanid gebildet wurde und daß das nicht giftig war. Eine ähnliche Ansicht führte zum Gebrauch von Alkalien als Antidote<sup>8)</sup>; Emmert<sup>9)</sup> und Schubarth<sup>10)</sup> erkannten jedoch die giftigen Eigenschaften von KCN und letzterer jene von  $\text{NH}_4\text{CN}$ .

Die umfangreiche und sich widersprechende Literatur über die antagonistische Wirkung von Atropin gegen HCN ist von Preyer<sup>11)</sup> besprochen worden, aus dessen Versuchen hervorzugehen scheint, daß sich Kaninchen und Meerschweinchen von der gerade tödlichen Dosis HCN erholen können, wenn Atropin kurz vorher eingeführt wurde. Roos<sup>12)</sup>

<sup>1)</sup> L. Lewin, Archiv f. experim. Pathol. u. Pharmakol. **1908**, Suppl.-Bd., S. 337.

<sup>2)</sup> C. A. Herter, Zeitschr. f. physiol. Chemie **42**, 493 (1904).

<sup>3)</sup> Siehe P. Orfila, Traité de Toxicologie, 5. ed. 1852, Vol. 2, p. 320. — H. Lonsdale, Edinb. Med. and Surg. Journ. **51**, 39 (1839). — T. Nunneley, Transact. Prov. Med. and Surg. Assoc. **15**, 1 (1847). — A. Gautier, Annales de Chim. et de Phys. (4) **17**, 167 (1869).

<sup>4)</sup> J. A. Callies, Essai sur l'Acide prussique, etc. Thèse de Paris 1816.

<sup>5)</sup> Siehe J. J. A. Coullon, Considérations médicales sur l'Acide prussique. Thèse de Paris 1808. — J. Murray, Edinb. Philosoph. Journ. **7**, 124 (1822). — Lonsdale, l. c. — Nunneley, l. c. — Orfila, l. c. und andere.

<sup>6)</sup> J. J. Plenck, Toxikologie. Wien 1785, S. 101. — Lonsdale, l. c. — R. Mead, A Mechanical Account of Poisons. London 1747, p. 275.

<sup>7)</sup> Callies, l. c. — Murray, l. c.

<sup>8)</sup> J. Schaub, Mitchells Med. Repository **1**, 314 (1804). — v. Ittner, Beiträge zur Geschichte der Blausäure. Freiburg u. Konstanz 1809.

<sup>9)</sup> Emmert, Deutsches Archiv f. Physiol. **1**, 176 (1815).

<sup>10)</sup> E. L. Schubarth, Archiv f. med. Erfahrung **1824**, I, 68. — Siehe auch P. Orfila, Gazette médicale de Paris (2), II, 349 (1843).

<sup>11)</sup> W. Preyer, Archiv f. experim. Pathol. u. Pharmakol. **3**, 381 (1875).

<sup>12)</sup> A. Roos, Über die Angriffspunkte der Blausäure im tierischen Organismus. Diss. Bonn 1882. Zit. nach O. Plange, Über die Wirkung des Cyankaliums auf Art und Größe der Atmung. Diss. Bonn 1887. Vgl. H. Fühner, Deutsche med. Wochenschr. **45**, 847 (1919); F. Flury u. W. Heubner, Bioch. Zeitschr. **95**, 249 (1919).



fand, daß Atropin eine Blutdrucksteigerung, eine Verbesserung der Atmung und eine Wiederkehr der Reflexerregbarkeit verursacht, daß aber das Leben nicht gerettet werden kann, wenn mehr als eine tödliche Dosis von HCN eingeführt worden ist.

Stannius<sup>1)</sup> fand, daß die Einführung von HCN mit gleichzeitiger oder vorhergehender Einführung von Strychnin fast ganz oder ganz die tetanische Wirkung des letzteren verhinderte; die Dosen waren jedoch so groß, daß der Tod rasch eintrat.

Heim<sup>2)</sup> und Kunkel<sup>3)</sup> berichten von einem physiologischen Antagonismus zwischen HCN und Morphin. Heymans und van de Calseyde<sup>4)</sup> fanden, daß Morphin nach einer tödlichen Dosis von KCN injiziert (Kaninchen, Mäuse) keine Wirkung hat; die Forscher vermuten, daß diese Wirkung teilweise von verzögerter Resorption herrührt. Die Hälfte der tödlichen Dosis von KCN 50–60 Minuten nach der Injektion einer tödlichen Morphinosis injiziert, verursacht vorübergehende Besserung in den Symptomen, aber die Tiere starben alle.

### VIII. Wirkung auf das vegetative System.

Die Wirkung von HCN auf das vegetative System ist noch nicht der Gegenstand besonderer Forschung gewesen. Daß es, direkt oder indirekt, stark beeinflußt wird [obgleich weniger als das animalische Nervensystem<sup>5)</sup>], wird durch die heftigen und andauernden Darmbewegungen, Erbrechen (bei allen Tieren, welche erbrechen können), Stuhl- und Harnentleerung, Veränderungen im Herzschlag, Speichelfluß usw. gezeigt. Die Defäkation kann in Abwesenheit von Krämpfen und von starken Kontraktionen der Bauchmuskeln vorkommen und kann daher diesen nicht zugeschrieben werden<sup>6)</sup>. Diese Wirkungen scheinen größtenteils zentralen Ursprungs zu sein, obgleich viele Forscher<sup>7)</sup> die Aufmerksamkeit auf die andauernden Darmbewegungen gelenkt haben, welche eine Stunde oder mehr nach Schluß der Atmung fortauern können<sup>8)</sup>, und Coze stellte fest, daß die Darmbewegungen nicht vorkamen, wenn die Arterien vor der Einführung des Giftes abgebunden worden waren.

### IX. Wirkung auf den Kreislauf.

Die deutlichsten Wirkungen des HCN auf den Kreislauf, wenigstens bei warmblütigen Tieren, werden durch das Zentralnervensystem und besonders durch das vasomotorische Zentrum ausgeübt; dieses wird zuerst gereizt und dann die Erregung herabgesetzt oder gelähmt. Das herzhemmende Zentrum wird auf ähnliche Weise affiziert. Es gibt jedoch auch periphere Wirkungen: das Herz wird geschwächt und wenigstens manche von den Gefäßen durch eine direkte Wirkung des Giftes erweitert.

#### a) Das Herz.

Das Herz von allen Tieren wird durch HCN stark angegriffen; die Wirkung besteht hauptsächlich in einer Schwächung oder Lähmung, zuerst der „excito-

<sup>1)</sup> Stannius, *Archiv f. Anat., Physiol. u. wissenschaft. Med.* **1852**, 92.

<sup>2)</sup> L. Heim, *Münch. med. Wochenschr.* **43**, 861 (1896).

<sup>3)</sup> A. J. Kunkel, *Handbuch der Toxikologie*. Jena 1899, S. 509.

<sup>4)</sup> J. F. Heymans et A. van de Calseyde, *Bull. de l'Acad. Roy. de Méd. de Belg.*

(4) **15**, 31 (1901); *Arch. intern. de Pharmacodyn. et de Théor.* **9**, 93 (1901).

<sup>5)</sup> G. L. H. C. Wedemeyer, *Physiologische Untersuchungen über das Nervensystem* usw. Hannover 1817.

<sup>6)</sup> W. Preyer, *Die Blausäure*, II. Teil, 1870, S. 96.

<sup>7)</sup> J. J. A. Coullon, *Considérations médicales sur l'Acide prussique*. Diss. Paris 1808. — T. Nunneley, *Transact. Prov. Med. and Surg. Assoc.* **15**, 1 (1847). — E. Coze, *Gaz. méd. de Paris* (3) **4**, 657 (1849); und andere. — [Vgl. E. C. v. Leersum, *Arch. néerl. de physiol.* **2**, 689 (1918).]

<sup>8)</sup> H. Lonsdale, *Edinb. Med. and Surg. Journ.* **51**, 39 (1839).

motorischen Zentren“ und schließlich des Herzmuskels selbst. Es sind einige Anzeichen von einer leicht reizenden Wirkung, besonders im Herzen von gewissen Wirbellosen, vorhanden.

Bei allen untersuchten Tieren (sowohl Wirbeltieren wie Wirbellosen) ist das Herz widerstandsfähiger gegen die Giftwirkung als es die Nervenzentren sind. Bei den höheren Tieren fährt z. B. das Herz, nach mäßigen Dosen, fort, eine Zeitlang nach der Hemmung der Atmung zu schlagen<sup>1)</sup>. Das Herz ist jedoch empfänglicher für das Gift als es die anderen Muskeln des Körpers sind; die letzteren behalten ihre Kontraktilität eine Zeitlang nach dem Aufhören des Herzschlages<sup>2)</sup>.

**Kaltblüter.** Wenn einem Frosch oder einer Kröte durch Einatmung, per os, oder durch subcutane Injektion HCN eingeführt wird, so wird der Herzschlag langsam, dann gibt es minutenlangen Herzstillstand oder unregelmäßige Schläge; die Vorhöfe schlagen oft schneller als die Ventrikel; schließlich kommt das Herz mit hellrotem Blut angefüllt zu einem Stillstand, oder, wenn sich das Tier erholt, wird der Puls allmählich regelmäßig<sup>3)</sup>. Während der Hemmung reagiert das Herz auf mechanische und elektrische Reizung. Nunneley<sup>4)</sup> fand die Vorhöfe einer Kröte auf mechanische Reize 30 Stunden nach dem Tode reagieren.

Preyer<sup>5)</sup> schrieb, ohne experimentelle Stütze, die Verlangsamung und Hemmung des Herzens und den Tod einer zentralen Reizung des herzhemmenden Nerven zu. In späteren Arbeiten<sup>6)</sup> glaubte er, daß auf Reizung Lähmung der Vagi folgte, so daß das Herz wieder zu schlagen anfang. Von größeren Dosen glaubte Preyer, daß sie die excito-motorischen Zentren lähmen, und noch größere, den Herzmuskel direkt; spätere Forscher stimmen damit überein, aber sie haben Preyers Ansichten über die Rolle des Vagus nicht bestätigt. So fanden Roßbach und Papilsky<sup>7)</sup>, daß es keinen wesentlichen Unterschied in den Wirkungen auf das Herz gab, wenn der Vagus durch Atropin gelähmt worden ist.

HCN auf das schlagende Herz eines Frosches oder einer Kröte, das aus dem Körper entfernt ist, appliziert, bringt dasselbe rasch zu einem Stillstand<sup>8)</sup>. Mit kleineren Dosen wird der Schlag langsam; es entstehen lange diastolische Pausen, während welcher die Erregbarkeit des Herzmuskels beibehalten wird, so daß jeder direkte Reiz Kontraktionen erzeugt; der Muskel selbst wird relativ spät gelähmt<sup>9)</sup>.

Cyanokaffein<sup>10)</sup> hat dieselbe Wirkung auf das Herz wie HCN selbst; die

<sup>1)</sup> Siehe z. B. B. C. Brodie, Phil. Transact. Roy. Soc. London **1811**, 178; Archiv f. d. Physiol. **12**, 156 (1815). — G. L. H. C. Wedemeyer, Physiologische Untersuchungen über das Nervensystem usw. Hannover 1817. — E. L. Schubarth, Hufelands Journ. d. prakt. Arzneik. usw. **52**, I, 76 (1821); und viele andere.

<sup>2)</sup> Siehe z. B. H. Meyer, Archiv f. physiol. Heilk. **2**, 249 (1843). — F. Fontana, Sur les poisons et sur le corps animal. Florence 1781, Vol. 2, p. 125 (für Kirschlorbeerwasser).

<sup>3)</sup> H. Meyer, l. c., und viele andere.

<sup>4)</sup> T. Nunneley, Transact. Prov. Med. and Surg. Assoc. **15**, 1 (1847).

<sup>5)</sup> W. Preyer, Virchows Archiv. **40**, 125 (1867).

<sup>6)</sup> W. Preyer, Die Blausäure, I. Teil, Bonn 1868, S. 63.

<sup>7)</sup> M. J. Roßbach u. J. Papilsky, Verhandl. d. phys.-med. Ges. in Würzburg, N. F. **9**, 205 (1875/76). Protokoll in Diss. von J. Papilsky, Über die Einwirkung der Blausäure auf Kreislauf und Blut. Würzburg 1877.

<sup>8)</sup> W. Krimer, Archiv f. med. Erfahrung **1826**, II, 416.

<sup>9)</sup> E. Harnack u. L. Witkowski, Archiv f. experim. Pathol. u. Pharmakol. **11**, 1 (1879).

<sup>10)</sup> J. W. Pickering, Journ. of Physiol. **17**, 395 (1894).

Anwendung einer 0,25proz. Lösung veranlaßt das Herz in äußerster Diastole aufzuhören zu schlagen.

Loewi<sup>1)</sup> untersuchte die Wirkungen des HCN auf das in einem Williams'schen Apparat mit einer Kochsalzgummilösung nach Albanese durchströmte Froschherz. Der HCN wurde im Verhältnis von ungefähr 0,000 125 bis 0,04% zugesetzt. Die stärkste Lösung verursachte diastolischen Stillstand während der Durchströmung; die schwächste Lösung gestattete dem Herzen, nach einer Periode der Unregelmäßigkeit, wenigstens während vier Stunden regelmäßig und stark zu schlagen. Mittlere Stärken erzeugten eine Verminderung des Pulsvolumens, welche von einer Verminderung der Stärke der Systole herrührte; es entstand eine erhöhte Erschlaffung in der Diastole und eine Verminderung der absoluten Herzstärke; auf diese Veränderungen folgte rasch eine Verlangsamung der Geschwindigkeit. Nachdem diastolische Hemmung sogar durch 0,04% des Giftes verursacht worden ist, trat unvollständige Erholung ein, wenn das Herz mit normaler Nährlösung durchströmt wurde.

Das Herz, welches in der Diastole durch große Dosen von Gift zu einem Stillstand gebracht wurde, reagierte mit einzelnen Kontraktionen auf mechanische und elektrische Reizung, was zeigt, daß der Herzmuskel nicht gelähmt war. Atropin hatte jedoch keine Wirkung auf den Stillstand. Loewi schloß, wie andere es getan hatten, daß die Wirkung des HCN primär eine Lähmung der „excito-motorischen Zentren“ ist.

Die Wirkung von HCN auf die Diastole wurde auch in Versuchen von Neufeld<sup>2)</sup> und von Hedbom<sup>3)</sup> über den Antagonismus zwischen diesem Gift und Antiarin gezeigt: ein Froschherz, welches durch Antiarin zu systolischem Stillstand gebracht worden war, konnte wieder zum Schlagen und dann schließlich zum Aufhören in der Diastole durch die direkte Applikation auf das Herz oder durch subcutane Injektion von HCN gebracht werden. Ähnlich konnte ein durch HCN zum diastolischen Stillstand gebrachtes Herz durch subcutane Injektion von Antiarin wieder zum Schlagen gebracht werden. Die Wirkung des HCN zeigte sich jedoch noch im schlagenden Herzen: das Herz erschlaffte sehr rasch nach jeder Systole und schlug nach Dosen von Antiarin, welche normalerweise systolischen Stillstand erzeugten, weiter. HCN hatte offenbar die Erregbarkeit des Froschherzens für Antiarin herabgesetzt.

Hedbom schloß, daß, da eine spezifisch erregende oder funktionssteigernde Wirkung eine lähmende überwindet, die Lähmung nicht sehr tief gelegen war; der HCN hatte wahrscheinlich „nervös-motorische“ Gebilde gelähmt und das Antiarin reizte den Herzmuskel direkt.

Vernon<sup>4)</sup> fand, daß die mit sauerstoffhaltiger Ringerlösung durchströmten Herzen von Emys mit HCN vergiftet werden könnten und ihr Schlag vollständig aufhörte, aber daß sie sich nach 30 bis 40 Minuten Durchströmung mit Kochsalzlösung wieder ganz erholten. Vernon<sup>5)</sup> verglich auch die Wirkungen, welche man bei Durchströmung des isolierten Schildkrötenherzens (Emys europea und Testudo graeca) mit sauerstoffhaltiger Ringerlösung erhält, welche verschiedene Prozentsätze von HCN enthält, mit jenen von Alkohol und anderen Giften. Durchströmung mit 0,0001 bis 0,00125% HCN reduzierte die Amplitude der Herzschläge und dann wurde Konstanz

<sup>1)</sup> O. Loewi, Archiv f. experim. Pathol. u. Pharmakol. **38**, 127 (1897).

<sup>2)</sup> H. Neufeld, Studien des Physiol. Instituts zu Breslau, 3. Heft. Leipzig 1865, S. 97.

<sup>3)</sup> K. Hedbom, Archiv f. experim. Pathol. u. Pharmakol. **45**, 317 (1901). — Vgl. v. Weizsäcker, Archiv f. experim. Pathol. u. Pharmakol. **72**, 282 (1913), der fand, daß Froschherzen, deren Oxydation (siehe unten) durch HCN um 90% vermindert wurde, noch recht empfindlich der Wirkung des Strophanthins waren; nach HCN (und auch nach O<sub>2</sub>-Mangel) tendiert der Strophanthinstillstand diastolisch zu werden.

<sup>4)</sup> H. M. Vernon, Journ. of Physiol. **40**, 315 (1910.)

<sup>5)</sup> H. M. Vernon, Journ. of Physiol. **41**, 194 (1910).



der Amplitude der Kontraktion erhalten; weitere Steigerung der Konzentration bis zu 0,01% vermehrte überhaupt kaum die Wirkung; die Reduktion der Amplitude der Kontraktionen bis zu einer konstanten Höhe geschah jedoch rascher mit stärkeren Lösungen. Mit größeren Konzentrationen wurden die Herzschläge weiter vermindert, mehr oder weniger im Verhältnis zu der Konzentration. Die Wirkungen von HCN waren deutlich verschieden von jenen des Alkohols, Äthers und Chloroforms, denn die Wirkungen der letzteren waren proportional zu den Konzentrationen. Vernon sieht in diesem Unterschied eine Stütze für seine Ansicht, daß HCN in Verbindung mit Gruppen (wahrscheinlich Aldehydgruppen) der lebendigen Substanz tritt<sup>1)</sup>; er nimmt an, daß eine bestimmte Menge von HCN tendiert in den Geweben gebunden zu werden, ob seine Konzentration in der Durchströmungssalzlösung 0,000 125% oder achtmal so groß sei, wobei der einzige Unterschied der ist, daß das Herz längere Zeit braucht, um eine konstante Kontraktionshöhe mit schwächeren Lösungen zu erreichen als mit den stärkeren.

Die Herzschlagzahl wurde durch HCN in den von Vernon benutzten Konzentrationen nicht stark beeinflusst, obgleich die Amplitude stark vermindert war<sup>2)</sup>. Lösungen von 0,01% oder weniger hemmten selten das Herz; in den meisten Fällen gab es keine bemerkenswerte Verlangsamung. Vernon behauptete, daß das Herz von Testudo gewöhnlich leichter durch HCN gehemmt wurde, als das von Emys, obgleich die Konzentration, welche notwendig ist, um die Kontraktionshöhe auf Konstanz zu reduzieren, fast doppelt so groß für Testudo als für Emys war.

Weizsäcker<sup>3)</sup> untersuchte die Wirkungen von KCN auf die Arbeitsleistung und den Gaswechsel von Froschherzen, welche mit einer rote Blutkörperchen enthaltenden Ringerlösung durchströmt wurden. Der Gaswechsel wurde stärker beeinflusst als die Arbeitsleistung: m/2000 Lösungen (0,00325%) verminderten den ersten ( $O_2$ -Verbrauch und scheinbar  $CO_2$ -Erzeugung) auf Null, während die letztere nur auf 49 oder 58% reduziert wurde; solche Konzentrationen hatten keine deutliche Wirkung auf die Geschwindigkeit oder die elektrische Erregbarkeit des Herzens. Es gab eine vermehrte Erzeugung von Säure in der KCN-Periode, aber die Arbeit konnte nicht der Energie zugeschrieben werden, welche aus den von Säureproduktion begleiteten Spaltungen stammte; letztere war zu gering. Die Fähigkeit zu arbeiten ohne Gaswechsel hörte nach einer Stunde auf.

Lymphherzen. Kölliker<sup>4)</sup> fand, daß die Lymphherzen von Fröschen, welche durch subcutane oder orale Einführung von HCN vergiftet wurden, ungefähr zu der Zeit aufhörten zu schlagen, wo die Reflexbewegungen verschwanden; man konnte sie durch elektrische Reizung der Rückenmarksgegend wieder zum Schlagen bringen. Reizung der letzteren schien Kontraktionen der Skelettmuskeln zu verursachen, nachdem sie aufgehört hatte, irgendeine Wirkung auf die Lymphherzen zu haben.

<sup>1)</sup> H. M. Vernon, Journ. of Physiol. **35**, 70 (1906); **39**, 149 (1909).

<sup>2)</sup> Ähnliches fand W. I. Beresin, Archiv f. d. ges. Physiol., **150**, 549 (1913), für das durchströmte Herz des Hechts: durch HCN 1:10 000 000 wurde die Amplitude etwas, durch 1:100 000 sehr stark vermindert aber die Pulszahl wurde erst während der nachfolgenden Durchleitung von normaler Flüssigkeit verlangsamt; 1:25 000 verursachte diastolischen Stillstand.

<sup>3)</sup> V. Weizsäcker, Archiv f. d. ges. Physiol. **147**, 135 (1912). — Vgl. E. Rohde, Zentralbl. f. Physiol. **27**, 1114 (1913) und W. Bodenheimer, Archiv f. experim. Pathol. u. Pharmakol. **80**, 77 (1916).

<sup>4)</sup> A. Kölliker, Virchows Archiv **10**, 272 (1856).

Die Wirkungen von NaCN auf die Herzen von Kaulquappen wurden von Dontas<sup>1)</sup> untersucht; die Resultate sind auf der Tabelle S. 719 zu sehen.

Loeb und Wasteneys<sup>2)</sup> fanden, daß NaCN Meerwasser, welches Embryonen von *Fundulus* enthält, zugesetzt, die Herzgeschwindigkeit der letzteren nach 24 Stunden auf ein fast konstantes Niveau herabsetzte, was von der Konzentration des NaCN abhing und welches während der acht Untersuchungstage bestehen blieb. Die folgenden Zahlen zeigen die Anzahl von Sekunden, welche für 20 Schläge nach dem Zusatz von 0, 1, 2 und 3 Tropfen einer 0,1proz. NaCN-Lösung zu 50 ccm Meerwasser erforderlich sind:

8,2 : 10,1 : 15,7 : 22,3.

Die Autoren schreiben diese Resultate einer Giftwirkung auf das Remaksche Ganglion zu und glauben, „daß die Zahl der Herzschläge durch die Masse der Konzentrationen eines Stoffes bestimmt wird, die vornehmlich durch Oxydation gebildet wird, der in beschränktem Maße, aber auch durch Hydrolyse bestehen kann“, wobei die lang andauernden, verlangsamten Kontraktionen von den hydrolytischen Prozessen herrühren. Den Mechanismus der Wirkung von NaCN erklären sie folgendermaßen: „Wir nehmen an, daß die Geschwindigkeit der Oxydationen im Embryo, u. a. der Masse der Peroxyde (Oxydationsfermente) proportional ist; und daß der Zusatz von NaCN die Geschwindigkeit der Oxydationen dadurch verringert, daß ein Teil der Peroxydmoleküle sich mit NaCN oder HCN verbindet, wodurch dieselben von der Teilnahme an der Oxydation ausgeschlossen werden.“

**Limulusherz.** Carlson<sup>3)</sup> untersuchte die Wirkung der Cyanide sowohl auf das Ganglion wie auf den Muskel des Limulusherzens. Schwache Konzentrationen steigerten die Intensität, ohne die Geschwindigkeit der Entladungen zu verändern; es konnten keine Depressornachwirkungen wahrgenommen werden. Stärkere Lösungen verursachten große Steigerung der Intensität der nervösen Entladungen mit einer Verzögerung der Geschwindigkeit. Bei noch stärkeren Lösungen war die primäre Steigerung von relativ kurzer Dauer und es folgte große Depression der Intensität; die Pulszahl wurde vermindert und hatte die Tendenz unregelmäßig zu werden. Die Wirkung von HCN auf das Ganglion des Limulusherzens ist ähnlich seiner Wirkung auf das Atemzentrum warmblütiger Tiere.

Die primäre Wirkung der Cyanide auf den Limulusherzmuskel war auch reizend; die Amplitude der Kontraktionen wurde vergrößert, aber es gab keinen Einfluß auf die Pulszahl. Es waren viel stärkere Lösungen erforderlich, um eine Wirkung auf den Muskel als auf das Ganglion zu erzeugen. Da das Limulusherzganglion und Muskel stundenlang in ihrer Tätigkeit bei vollständiger Abwesenheit freien Sauerstoffs<sup>4)</sup> fortfahren, glaubt Carlson nicht, daß die Wirkung von Cyanidlösungen, welche das Herzganglion innerhalb weniger Minuten lähmen, von der Verhinderung der Sauerstoffabsorption aus den umgebenden Flüssigkeiten herrührt.

**Warmblüterherz.** Die Wirkung von HCN auf das Herz von Warmblütern ist nicht so gründlich untersucht worden wie bei den Kaltblütern. Nach einer Periode der Verlangsamung oder Beschleunigung, welche wahrscheinlich von Veränderungen in der Tätigkeit der extra-kardialen Nerven (s. später) herrührt, gibt es, beim unversehrten Tier, eine Verlangsamung, meistens progressiv,

<sup>1)</sup> S. Dontas, Archiv f. experim. Pathol. u. Pharmakol. **59**, 430 (1908).

<sup>2)</sup> J. Loeb u. H. Wasteneys, Biochem. Zeitschr. **40**, 277 (1912).

<sup>3)</sup> A. J. Carlson, Amer. Journ. of Physiol. **19**, 223 (1907).

<sup>4)</sup> H. H. Newman, Amer. Journ. of Physiol. **15**, 371 (1906).

und eine Schwächung des Herzens. Das Herz ist jedoch widerstandsfähiger gegen das Gift als es die Zentren des Nervensystems sind; es schlägt stark nach dem Verschwinden der sensorischen Reflexe und nach der Lähmung der vasomotorischen und Atemzentren. Der Herzmuskel reagiert auf mechanische und elektrische Reize noch lange nachdem das Herz aufgehört hat, spontan zu schlagen<sup>1)</sup>.

Diese Wirkungen werden gewöhnlich einer Lähmung der „excito-motorischen Zentren“ im Herzen zugeschrieben, ähnlich derjenigen, welche bei Kaltblütern vorkommt, obgleich eine Reihe von anderen Faktoren, als wenigstens dazu beitragende Ursachen angesehen werden können.

So schrieb Preyer einen unverhältnismäßigen Anteil des Einflusses der Wirkung auf die herzhemmenden Nerven zu; die Wirkung auf den Herzmuskel führte er teilweise auf Asphyxie zurück. Boehm leugnete, daß die herzhemmenden Nerven überhaupt beteiligt sind, denn er berichtet, daß die Durchschneidung der Vagi oder die Einführung von Atropin keinen Einfluß auf die Wirkung des Giftes auf das Herz hat; er schrieb die Verlangsamung hauptsächlich dem niedrigen Blutdruck zu, aber er nahm an, wie es Preyer vor ihm getan hatte, daß möglicherweise eine Lähmung der Acceleratoren dazu beiträgt. Roßbach und Papilsky<sup>2)</sup> zeigten jedoch, daß die Verlangsamung häufig der Drucksenkung voranging, und Boehm lenkte selbst die Aufmerksamkeit auf die Tatsache, daß die Verlangsamung sie manchmal überdauerte. Lazarski<sup>3)</sup> zeigte, daß die Verlangsamung nicht einer Lähmung der Acceleratoren zugeschrieben werden kann (siehe später) und vermutete, daß sie teils von einer zentralen Hemmung des Vagus, teils von einer Herzwirkung herrührte.

Barnard<sup>4)</sup> fand, daß kleine HCN-Mengen eine Verminderung der Größe des Katzenherzens verursachten (Plethysmograph) und daß auf verminderten Ausfluß große Erweiterung und vermehrte Abgabe folgte; dann folgte eine beständige Erweiterung und Verlangsamung der Pulszahl, auf welche eine Vermehrung der Pulszahl folgen könnte. Barnard schloß, daß kleine Dosen das Herz sowohl mächtig „systolisieren“ sowie erweitern; ein Herz in akuter Chloroformerweiterung kann durch HCN erweckt werden, aber es ist leicht, die Dosis zu überschreiten und den Tod zu verursachen.

Rohde und Ogawa<sup>5)</sup> fanden die Tätigkeit (Pulszahl und Pulsdruck) des isolierten Säugetierherzens durch KCN in größerem Umfange herabgesetzt, als es der O<sub>2</sub>-Verbrauch war, d. h. daß die Ausnutzung der chemischen Energie für mechanische Arbeit verschlechtert wurde. Die Wirkungen in dieser Hinsicht waren denen des Chloralhydrats ähnlich. Es wurde ihnen von Adrenalin entgegengewirkt, obgleich nicht in allen Fällen vollständig; daher scheinen die Wirkungen auf Vorgänge ausgeübt zu werden, welche vom N. Sympathicus beherrscht werden.

Das embryonale Hühnerherz. Pickering<sup>6)</sup> fand, daß die Anwendung von HCN auf das Herz eines Hühnchens (vor der Entwicklung eines nervösen Mechanismus) eine deutliche Verlangsamung der Herzschlagzahl verursachte; es entstand scheinbar eine Verstärkung der Systole und eine vorübergehende Schwächung der Diastole; es kam eine Umkehr des Rhythmus oder ein Alternieren des normalen und umgekehrten Rhythmus vor. Der Ventrikel kann bald nicht mehr allen Vorhofschlägen folgen; aber es wurde ein regelmäßiger Rhythmus 1 zu 2, 3, 4 usw. beibehalten. Schließlich hörte der Ventrikel in äußerster Diastole auf, während die Vorhöfe sehr schwach weiter schlugen. Ein dem Ventrikel applizierter mechanischer Reiz verursachte eine Reihe von normalen Schlägen, die im Vorhof begannen; dann hatten dem Ventrikel applizierte Reize keine Wirkung, wenn

<sup>1)</sup> Vgl. z. B.: Wedemeyer, l. c. — Preyer, Die Blausäure, I. Teil, 1868, S. 54. — Boehm u. Knie, Archiv f. experim. Pathol. u. Pharmacol. **2**, 129 (1874).

<sup>2)</sup> Roßbach u. Papilsky, l. c.

<sup>3)</sup> J. Lazarski, Wiener med. Jahrbücher **1881**, 141.

<sup>4)</sup> H. Barnard, Journ. of Physiol. **22** (1897/98); Proc. Physiol. Soc. p. XV. — Vgl. A. S. Loevenhart und J. A. E. Eyster, Journ. Pharmacol. and exp. therapeut. **5**, 21 (1913).

<sup>5)</sup> E. Rohde u. S. Ogawa, Archiv f. experim. Pathol. u. Pharmacol. **69**, 200 (1912), C. L. Evans l. c.

<sup>6)</sup> J. W. Pickering, Journ. of Physiol. **14**, 383 (1893).



sie aber dem Vorhof appliziert wurden, verursachten sie eine kurze Serie von normalen Kontraktionen des ganzen Herzens. Dann kontrahierten sich nur die Vorhöfe auf Reizung und schließlich reagierten sie nicht mehr und das Herz starb ab in äußerster Diastole. So gab es hier, wie bei den Herzen von anderen Tieren, zuerst eine Depression und dann eine Lähmung der „excito-motorischen Zentren“ und schließlich eine Lähmung des Herzmuskels selbst. Pickering vermutete, daß die durch HCN verursachte Umkehr des Rhythmus von einer Interferenz mit Oxydationsprozessen (durch die Bildung von Cyanhämoglobin) herrührt und daß das Vorhofsmyoplasma des Embryos mehr durch Sauerstoffmangel herabgesetzt wird, als es das Ventrikulärmyoplasma wird, und daß folglich in gewissen Phasen der HCN-Vergiftung die Kontraktion im Ventrikel entsteht (umgekehrter Rhythmus). Cyanocaffein<sup>1)</sup> verursachte auch einen umgekehrten Rhythmus und einen diastolischen Stillstand.

Sollmann beobachtete bei *Fundulus* Wirkungen, welche obigen sehr ähnlich waren; KCN verursachte Herzverlangsamung, Arrhythmie (aber gewöhnlich mit einem konstanten Verhältnis zwischen Vorhof und Ventrikel), Umkehr des Schlages und Hemmung in der Diastole. Eine Lösung 1 zu 1000 brachte die Pulszahl dazu, um die Hälfte oder weniger im Laufe einer Stunde zu sinken. Das Herz erholte sich nach einer Hemmung von mehreren Stunden, wenn das Tier in unvergiftetes Meerwasser gebracht wurde.

### b) Herznerven.

In den frühen Phasen der HCN-Vergiftung gibt es oft deutliche und ziemlich rasche Wechsel in der Geschwindigkeit des Herzschlages; es ist gezeigt worden, daß die Verlangsamung teilweise von einer Reizung des herzhemmenden Zentrums, teilweise von einer direkten Wirkung des Giftes auf das Herz herrührt. Ob die Ursache der Beschleunigung<sup>2)</sup>, welche oft sehr groß ist [die Herzgeschwindigkeit beim Pferd steigt z. B. von 30 auf 140—164 pro Minute<sup>3)</sup>] von einer Verminderung des Vagustonus, wie es wahrscheinlich zu sein scheint, oder von einer Reizung der *N. accelerantes* herrührt, ist nicht festgestellt worden; sie tritt zu der Zeit der vermehrten Atmung und motorischen Tätigkeit ein, und ist wahrscheinlich größtenteils eine sekundäre.

Vagus. HCN reizt das Zentrum der herzhemmenden Nerven<sup>4)</sup>; die resultierende Verlangsamung (oder gelegentliche Hemmung während einiger Sekunden) geschieht gewöhnlich gleichzeitig mit der Steigerung des Blutdrucks, obgleich sie unabhängig von letzterer oder während seines Falles vorkommen kann. Später wird das herzhemmende Zentrum herabgesetzt, so daß das Herz nicht mehr verlangsamt wird, wenn die Atmung unterbrochen wird. Die Lähmung des Vaguszentrums, welche gewöhnlich um die Zeit vorkommt, wo der Blutdruck anfängt zu sinken, führt oft zu einer leichten Beschleunigung, ähnlich derjenigen, welche auf Vagidurchschneidung folgt, oder es gibt häufiger eine teilweise Rückkehr der Herzgeschwindigkeit zu derjenigen, ehe das Gift eingeführt wurde. Die peripheren Endigungen des Vagus bleiben bis zum Stillstand des Herzens erregbar<sup>5)</sup>.

Die Reizung des herzhemmenden Zentrums wird nur nach der Einführung von geeigneten Dosen und nicht in allen Versuchen beobachtet. Die Ergebnisse werden durch die Verminderung der Herzschlagzahl, welche von der direkten Wirkung des Giftes auf das Organ herrührt, kompliziert.

<sup>1)</sup> J. W. Pickering, *Journ. of Physiol.* **17**, 395 (1894).

<sup>2)</sup> J. J. A. Coullon, *Considérations médicales sur l'Acide prussique*. Thèse de Paris 1808. — G. L. H. C. Wedemeyer, *Physiologische Untersuchungen über das Nervensystem*. usw. Hannover 1817.

<sup>3)</sup> E. L. Schubarth, *Hufelands Journ. d. prakt. Arzneik.* usw. **52**, I, 76 (1821).

<sup>4)</sup> W. Preyer, *Virchows Archiv* **40**, 125 (1867); *Die Blausäure*, I. Teil 1868, S. 42. — Lecorché et Meuriot, *Arch. génér. de Méd.* (6) **11**, 529 (1868). — J. Lazarski, l. c. — W. E. Grove and A. S. Loevenhart, *Journ. of Pharmacol. and Experim. Therap.* **3**, 131 (1911); und andere.

<sup>5)</sup> R. Boehm u. Knie, l. c. — Roßbach u. Papilsky, l. c. — J. Lazarski, l. c.

Die Wirkung des HCN auf die herzhemmenden Nerven wurde zuerst von Preyer beschrieben, welcher jedoch mit sehr wenig zuverlässigen Methoden arbeitete; er behauptete, daß Tiere mit durchschnittenen Vagi kleine, gerade tödliche Dosen überlebten, aber nach größeren, infolge direkter Herzwirkung starben. Lecorché und Meuriot<sup>1)</sup> glaubten auch, daß wenn der Tod sehr rasch nach HCN eintrat, es infolge einer Vaguswirkung geschah. Boehm, Roßbach und Papilsky<sup>2)</sup> und Hiller und Weber<sup>3)</sup> leugneten, daß das herzhemmende Zentrum durch HCN gereizt wird, obgleich bestimmte Protokolle von ihnen kaum irgend eine andere Erklärung zulassen.

Auf die etwas unbeständige Verlangsamung des Herzens infolge zentraler Reizung des herzhemmenden Zentrums, oder unmittelbar nach größeren Dosen des Giftes, folgt eine andauernde und gewöhnlich progressive Verlangsamung, welche nicht durch die Durchschneidung des Vagus oder durch Atropin beeinflusst wird; sie rührt offenbar von einer direkten Wirkung auf das Herz her.

Die *Nervi accelerantes*. Preyer<sup>4)</sup> und Boehm<sup>5)</sup> nahmen an, daß vielleicht eine Lähmung der *N. accelerantes* teilweise für die Verlangsamung des Herzens bei HCN-Vergiftung verantwortlich ist. Gegen diese Ansicht äußerte Lazarski<sup>6)</sup>, daß die Verlangsamung infolge von HCN weit größer wäre als die infolge Durchschneidung dieser Nerven, und daß überdies ihre Reizung eine Beschleunigung und Blutdrucksteigerung, sogar spät bei der Vergiftung, verursachten. Lazarskis Protokolle zeigen jedoch, daß, obgleich es eine deutliche prozentuale Steigerung in der Herzgeschwindigkeit infolge von Reizung der *Accelerantes* gibt, die maximale erreichte Geschwindigkeit viel geringer war als die, welche vor oder im Beginn der Vergiftung vorkam. Überdies ist es höchst wahrscheinlich, daß die Zentren dieser Nerven zusammen mit anderen Nervenzentren gelähmt werden. Die Versuche von Rhode und Ogawa über das isolierte Säugetierherz (siehe oben) lassen vermuten, daß die peripheren Endigungen der *N. accelerantes* durch HCN gelähmt werden.

### c) Blutdruck.

Es ist früh beobachtet worden, daß HCN deutliche Veränderungen in dem Volumen der Blutgefäße verursacht; die Erweiterung der Ohrgefäße ist oft die zuerst sichtbare Wirkung des Giftes auf Kaninchen<sup>7)</sup>. Roßbach und Papilsky<sup>8)</sup> beobachteten mikroskopisch bei vergifteten Fröschen eine ausgesprochene Erweiterung der Arterienenden und der Capillaren; die letzteren ließen 2 oder 3 Blutkörperchen in einer Zeit passieren, wo vorher nur 1 durchging. Es ist auch beobachtet worden, daß in einem bestimmten Stadium Konstriktion von bestimmten Blutgefäßen vorkommen kann. So beobachtete Coze<sup>9)</sup>, daß die Blutgefäße des Kaninchendarms sich erst erweiterten und dann verengerten, wenn die Tiere HCN einatmeten.

<sup>1)</sup> Lecorché et Meuriot, Arch. génér. de Méd. (6) 11, 529 (1868).

<sup>2)</sup> Boehm, Roßbach u. Papilsky, l. c.

<sup>3)</sup> Hiller u. Weber (wahrscheinlich Wagner), Centralbl. f. d. med. Wissensch. 15, 577, 592 (1877).

<sup>4)</sup> W. Preyer, Virchows Archiv 40, 125 (1867).

<sup>5)</sup> Böhm u. Knie, l. c.

<sup>6)</sup> Lazarski, l. c.

<sup>7)</sup> A. Theben, Beitrag zur Kenntnis der Wirkung des Cyankaliums. Diss. Kiel 1895.

<sup>8)</sup> M. J. Roßbach u. J. Papilsky, Verhandl. d. phys.-med. Ges. in Würzburg, N. F. 9, 205 (1875/76).

<sup>9)</sup> E. Coze, Gaz. Méd. de Paris (3) 4, 657 (1849); Compt. rend. de l'Acad. des Sc. 28, 780 (1849).

Blake<sup>1)</sup> untersuchte die Wirkung von HCN auf den Blutdruck (Hund) mittels eines Quecksilbermanometers: unmittelbar nach der intravenösen Injektion von HCN wurde der Blutdruck hoch und unregelmäßig. Der Druck war höher als normalerweise nach Stillstand der Atmung; er wurde dann regelmäßig und fiel langsam. Das Herz schlug mit einer Geschwindigkeit von 100 pro Minute, nachdem der Blutdruck auf 45 mm Hg gefallen war. Wahl<sup>2)</sup> beschrieb auch eine Blutdrucksteigerung nach HCN. Eine gründliche Analyse der Wirkungen von HCN auf den Blutdruck ist noch nicht gemacht worden, aber es ist nachgewiesen worden, daß Veränderungen im vasomotorischen Zentrum sehr wichtig sind.

Das vasomotorische Zentrum. HCN reizt zuerst und schwächt oder lähmt dann das vasomotorische Zentrum<sup>3)</sup>. Die Blutdrucksteigerung ist besonders deutlich bei kleinen Dosen und bei Tieren, bei welchen die Vagi durchschnitten oder durch Atropin gelähmt worden sind. Die Steigerung kann zeitweise sehr groß und der auf Reizung des Marks oder der Injektion von Strychnin folgenden vergleichbar sein. So stieg in einem Versuche Lazarskis (Hund 6,3 kg, 0,2 ccm einer 0,5 proz. HCN-Lösung intravenös) der Druck von 190 bis über 300 mm Hg. Die größte Drucksteigerung kommt ungefähr zu der Zeit der Krämpfe vor; daß sie jedoch nicht von letzteren herrührt wird durch die Tatsache gezeigt, daß sie bei curaresierten Tieren unter künstlicher Atmung vorkommt. Die Drucksteigerung hält bei mäßigen Dosen einige Minuten lang an, die Atmung kann entweder rasch oder langsam sein; das Herz ist gewöhnlich verlangsamt. Mit etwas größeren Dosen ist die Drucksteigerung von kürzerer Dauer. Durchschneidung der Medulla oblongata auf der Höhe der membrana obturatoria verhindert die Steigerung.

Auf die primäre Steigerung folgt ein tiefer Fall; zu dieser Zeit ist die Atmung immer langsam. Bei großen Dosen kommt nur ein Druckfall vor. Es kann eine sekundäre Steigerung geben, welche auf den Fall folgt, besonders wenn Krämpfe auftreten; aber dieselbe erreicht selten die normale Höhe. Der Fall mit großen, aber nicht tödlichen Dosen kann so groß oder größer sein, als der, welcher auf Durchschneidung der Medulla folgt. Wenn der Druck durch HCN tief herabgesetzt worden ist, folgt keine Steigerung auf Reizung der sensorischen Nerven, der Unterbrechung der Atmung oder der elektrischen Reizung der Medulla oder des Rückenmarks. Dosen von Strychnin oder Antiarin, welche bei einem normalen Tiere eine deutliche Blutdrucksteigerung verursachen, haben keine Wirkung bei Tieren, bei welchen der Druck durch HCN ungefähr um die Hälfte herabgesetzt worden ist (Lazarski). Reizung des peripheren Bauchvagus verursacht eine Drucksteigerung im Stadium comatosum (Roßbach und Papilsky). Ligatur der thorakalen Aorta verursacht auch eine deutliche Drucksteigerung (Lazarski), was zeigt, daß das Herz stark schlägt.

**Wirkung auf die Blutgefäße.** Die direkte Wirkung von HCN auf Blutgefäße, soweit wie sie untersucht worden ist, ist die, Erweiterung zu erzeugen. Mosso<sup>4)</sup> durchströmte die Leber durch die Portalvene mit Blut, welches KCN enthielt;

<sup>1)</sup> J. Blake, Edinb. Med. and Surg. Journ. **51**, 330 (1839).

<sup>2)</sup> F. G. Wahl, De Vi et Effectu hydrocyanato ad curationem attribuendis. Bonn 1865.

<sup>3)</sup> Boehm, l. c. — Roßbach u. Papilsky, l. c. — Lazarski, l. c. — Grove u. Loevenhart, l. c. — J. D. Pilcher and T. Sollmann, Journ. Pharm. exp. Therap. **6**, 361 (1915). — C. L. Evans, l. c.

<sup>4)</sup> A. Mosso, Berichte üb. d. Verhandl. d. kgl. sächs. Ges. d. Wissensch., math.-naturw. Kl. **26**, 305 (1874). — A. S. Loevenhart and J. A. E. Eyster, Journ. Pharmacol. and exp. ther. **5**, 21 (1913), fanden, daß die Coronargefäße durch NaCN erweitert sind.



der Ausfluß wurde fast verdoppelt, ohne vorangehende Verminderung, wenn das Blut 0,01% KCN enthielt; er kehrte wieder zur Norm zurück, wenn frisches Blut durchströmt wurde. 0,06% KCN verursachte einen ähnlichen, aber weniger deutlich vermehrten Ausfluß, aber die Leber schien verletzt zu sein; es gab einen progressiv verminderten Ausfluß nach der Durchströmung mit dieser Lösung.

Sollmann<sup>1)</sup> fand, daß 0,04% HCN Blut oder einer 1 proz. NaCl-Lösung zugesetzt, einen deutlich vermehrten Ausfluß aus der Vene und dem Ureter und eine Erweiterung des Organs (Onkometer) verursacht, wenn das Gift die ausgeschnittene Niere durchströmt; er schrieb die Wirkung einer Lähmung des arteriellen Muskels zu. Die Erholung trat sofort ein, wenn der HCN entfernt wurde. Beschädigung durch 0,3% NaF oder durch 2% NaCl vernichtete im allgemeinen die Reaktion; sie wurde auch durch Adrenalin vernichtet; Durchströmung des Beines eines Tieres mit einer HCN-Lösung schien etwas Gefäßerweiterung zu verursachen; auf die Schilddrüse gab es keine Wirkung.

## X. Wirkung auf die Atmung.

Einige von den ersten und deutlichsten Wirkungen des HCN auf die höheren Tiere werden auf die Atmung ausgeübt, wie von manchen der frühesten Forscher dieses Giftes beobachtet wurde<sup>2)</sup>.

Die Anzahl, die Tiefe und Kraft der Atembewegungen werden durch HCN beeinflusst, wobei die typische Wirkung eine Reizung ist, auf welche eine Lähmung folgt, welche auch die Todesursache bei Warmblütern ist. Diese Wirkungen rühren von einer direkten Wirkung auf das Atemzentrum her, wie von Jones<sup>3)</sup> an Versuchen an jungen Alligatoren gezeigt wurde: Applikation von HCN auf die exponierte Medulla oblongata von diesen Tieren verursachte fast unmittelbare Hemmung der Atmung (in wenigen Sekunden); dieser gingen häufig tetanische Zuckungen voran. Die Augen zwinkerten noch mehrere Minuten lang weiter, nachdem die Atmung aufgehört hatte. Reflexwirkungen konnten nach Atemstillstand ausgelöst werden. Die Applikation des Giftes auf das Großhirn und andere Teile des Zentralnervensystems hatten nicht diese Wirkung.

Robertson<sup>4)</sup> fand, daß die Atmung von enthirnten Fröschen in 2 bis 3 Minuten durch die Anwendung von 1% KCN auf die Medulla ganz gehemmt wird.

Nach Giftdosen, welche genügen, um Lähmung aller Atembewegungen zu verursachen, behalten die Nerven, welche zu den Atemmuskeln führen, besonders der N. phrenicus, ihre Erregbarkeit [wie es andere motorische Nerven tun<sup>5)</sup>].

<sup>1)</sup> T. Sollmann, Amer. Journ. of Physiol. **13**, 241 (1905). — T. Sollmann and R. A. Hatcher, *ibid.* **21**, 37 (1908). — T. Sollmann, Text-book of Pharmacol. **1906**, 467. — Nach H. Sahli, Archiv f. experim. Pathol. u. Pharmacol. **19**, 431 (1885), sollen 80–90% der mit HCN (per os) vergifteten Hunde starkes Lungenödem zeigen: es gelang Sahli jedoch nicht bei Kaninchen durch HCN-Vergiftung Lungenödem zu erzeugen; J. L. Miller und S. A. Matthews, Archives of Intern. Med. **4**, 356 (1909), erhielten ähnliche negative Resultate.

<sup>2)</sup> F. v. Ittner, Beiträge zur Geschichte der Blausäure usw. Freiburg u. Konstanz 1809, S. 121. — B. C. Brodie, Phil. Transact. Roy. Soc. London **1811**, 178; und andere.

<sup>3)</sup> J. Jones, New York Med. Record **2**, 459 (1867).

<sup>4)</sup> T. B. Robertson, Archiv f. d. ges. Physiol. **145**, 329 (1912).

<sup>5)</sup> H. Hayashi u. K. Muto, Archiv f. experim. Pathol. u. Pharmacol. **48**, 356 (1902). — G. L. H. C. Wedemeyer, Physiologische Untersuchungen über das Nervensystem usw. Hannover 1817.

Preyer<sup>1)</sup>, welcher mit sehr unzuverlässigen Methoden arbeitete, kam zu dem Ergebnis, daß das Gift die Endigungen der Vagi in den Lungen reizte, und daß dies zu Atemstillstand führte, ähnlich wie derjenige, welcher auf elektrische Reizung der Vagi mit ziemlich starken Strömen folgte. Preyer behauptete, daß Kaninchen, bei welchen die Vagi durchschnitten worden waren, mit größerer Schwierigkeit durch das Gift getötet werden, als normale Tiere.

Spätere Forscher<sup>2)</sup> leugneten, daß Durchschneidung der Vagi irgend eine Wirkung auf die wesentlichen Eigenschaften der HCN-Vergiftung hat, und schrieben die Verlangsamung und schließliche Hemmung ganz einer Wirkung auf das Atemzentrum zu. Ein weiterer Beweis einer Lähmung des Atemzentrums wurde von Böhm und Knie geliefert, welche fanden, daß Reizung des zentralen Endes des Vagus während HCN-Vergiftung keine Wirkung auf die Atmung hat; das Atemzentrum wurde für Vagusreizung nur während der Erholung erregbar.

**Wirkung des HCN auf die Atemgeschwindigkeit.** Die erste Wirkung von mäßigen Dosen von HCN auf die Atmung ist gewöhnlich eine Verlangsamung<sup>3)</sup> oder Hemmung<sup>4)</sup> (bis zu 230 Sekunden); dies kam sowohl bei unversehrten wie bei durchschnittenen Vagi vor.

Auf diese erste lähmende Wirkung des HCN auf das Atemzentrum folgt rasch eine deutliche Zunahme in der Atemgeschwindigkeit<sup>5)</sup>; beim Pferde kann sie von 10 bis 40 pro Minute zunehmen<sup>6)</sup>. Mit geeignet ausgewählten Dosen ist Reizung die einzige Wirkung; sie ist unabhängig von den Muskelbewegungen und Krämpfen, denn sie geht diesen voran.

Reizung der Atmung ist die erste Wirkung des HCN bei Tauben; sie wird durch 35% oder weniger der tödlichen Dosis verursacht<sup>7)</sup>. In der Regel kommt bei Fröschen nur respiratorische Unregelmäßigkeit vor<sup>8)</sup>; auf diese folgt Stillstand.

Bei hinreichend großen Gaben folgt auf die Periode der erhöhten Atemgeschwindigkeit eine verminderte Geschwindigkeit. Große, direkt in den Kreislauf injizierte Gaben können den Tod mit Atemstillstand herbeiführen, ohne irgendeine Periode vorhergehender Reizung (Geppert).

Es ist viel über die exakte Art und Weise diskutiert worden, auf welche die Atmung durch HCN gehemmt oder verlangsamt wird. Preyer glaubte, daß sie bei der Einatmung gehemmt wird. Boehm und Knie leugneten dies. Lazarski beschrieb Stillstand bei aktiver Ausatmung; auch bei aktiver Einatmung besonders nach Durchschneidung der Vagi.

Es scheint kein Zweifel zu bestehen, daß die Bewegungen sowohl der Ein-

<sup>1)</sup> W. Preyer, Die Blausäure, I. Teil, 1868.

<sup>2)</sup> R. Boehm u. A. Knie, Archiv f. experim. Pathol. u. Pharmacol. **2**, 129 (1874). — J. Lazarski, Wiener med. Jahrbücher **1881**, 141.

<sup>3)</sup> J. Lazarski, l. c.

<sup>4)</sup> W. E. Grove and A. S. Loevenhart, Journ. of Pharmacol. and Experim. Therap. **3**, 131 (1911).

<sup>5)</sup> J. J. A. Coullon, Considérations médicales sur l'Acide prussique. Thèse de Paris 1808. — G. L. H. C. Wedemeyer, l. c. — R. Böhm u. A. Knie, l. c. — O. Plange, Über die Wirkung des Cyankalium auf Art und Größe der Atmung. Diss. Bonn 1887. — J. Geppert, Zeitschr. f. klin. Med. **15**, 208 (1888). — A. Jaquet, Arch. intern. de Pharmacodyn. **2**, 122 (1896). — Grove u. Loevenhart, l. c.; und viele andere. — A. S. Loevenhart, et al. Arch. inter. Med. **21**, 109 (1918). — Journ. Pharmacol. exp. therap. **19**, 13 (1922). — C. L. Evans, l. c.

<sup>6)</sup> E. L. Schubarth, Archiv f. med. Erfahrung **1824**, I, 68.

<sup>7)</sup> G. Rudolphi, Beitrag zur Kenntniss der Wirkung des Cyankalium. Diss. Kiel 1891.

<sup>8)</sup> S. Dontas, Archiv f. experim. Pathol. u. Pharmacol. **59**, 430 (1908).

atmung wie der aktiven Ausatmung gereizt werden und dann durch HCN gelähmt werden; manchmal wird die eine, manchmal die andere mehr beeinflusst. Die Einatmungsbewegungen scheinen besonders in den frühen, die expiratorischen besonders in den späteren Vergiftungsphasen beteiligt zu sein<sup>1)</sup>.

**Wirkung des HCN auf den Umfang der Atembewegungen und auf das Atemvolum.** HCN erzeugt deutliche Veränderungen nicht nur in der Geschwindigkeit der Atembewegungen, sondern auch in ihrer Amplitude; beide werden gewöhnlich während der ersten Phase erhöht [Reizung<sup>2)</sup>] und während der späteren Stadien vermindert. Zeitweise kann eine langsame Atmung von vergrößertem Umfang begleitet sein und zu anderen Zeiten kann die Geschwindigkeit vergrößert werden, ohne irgendeine Veränderung im Umfang. In den späteren Stadien hat die Atmung oft den Cheyne-Stockeschen Typus.

Gleichgültig, ob die Veränderung durch Wechsel in der Geschwindigkeit oder in der Tiefe der Atembewegungen zustande gebracht wird, wird das Gesamtvolumen der geatmeten Luft während des Reizstadiums stark erhöht und in den späteren Stadien vermindert; in einem von Gaethgens<sup>3)</sup> Versuchen (Kaninchen) fiel es z. B. von 253 auf 53 ccm pro Minute. Plange<sup>4)</sup> beschrieb die Veränderungen im Detail in Versuchen an Hunden, bei welchen die Tiere durch Ventile atmeten und die ausgeatmete Luft durch einen Experimentiergasmesser gemessen wurde. KCN war subcutan in giftigen (manchmal tödlichen) Dosen injiziert.

Plange faßt die Versuche folgendermaßen zusammen:

„Wenn man nämlich eine Kurve dieser Respirationsstörungen zeichnet, so erhält man zwei Wellen, welche in ihrer Gesamtheit über dem Niveau der Normalen stehen. Die Kuppe des ersten Wellenberges . . . bezeichnet im Durchschnitt eine Erhebung der Atmung um das 7—8fache. Die Kuppe der zweiten Welle ist in der Regel noch etwas höher als die der ersten. Das Tal zwischen diesen beiden Wellenbergen liegt immer noch im Vergleich zur Normalen beträchtlich hoch; die Atemgröße beträgt mindestens das Doppelte derselben.“

Das erste Maximum wurde in ungefähr 15 Minuten erreicht und während ungefähr 13 fortgesetzt; es fiel (wenn andere Lähmungsanzeichen erschienen) im Laufe von ungefähr 10 Minuten und blieb während 15 bis 20 Minuten niedrig; wenn der Tod eintrat, stieg es im Laufe von 10 Minuten auf das zweite Maximum; die Rückkehr zur Norm konnte einige Stunden erfordern.

Plange vermutete, daß mehrere Faktoren an der Entstehung des zweiten Atmungsmaximums beteiligt sind: das Gift kann aus dem Körper ausgeschieden oder auf irgend eine Weise neutralisiert werden; dies würde zu erhöhter Erregbarkeit des Atemzentrums führen. Es können auch während der Vergiftung Substanzen gebildet werden, welche das Zentrum reizen. Bei der weiteren Ausscheidung des Giftes und der Zerstörung der sekundären Produkte, kehrt das Zentrum zur Norm zurück. Andere Beispiele von der Wirkung des HCN auf die Atmungsgröße werden später gegeben<sup>5)</sup>.

Plange sagt ferner:

„Die Anfangssteigerung kommt durch Vergrößerung beider Faktoren zustande. Tiefe wie Frequenz steigen annähernd gleichmäßig. Beim Abfall der Atmungsgröße jedoch

<sup>1)</sup> G. Corin et G. Ansiaux, Bull. de l'Acad. Roy. de Méd. de Belg. (4) 7, 492 (1893).

<sup>2)</sup> Vgl. W. E. Grove and A. S. Loevenhart, Journ. of Pharmacol. and Experim. Therap. 3, 131 (1911).

<sup>3)</sup> C. Gaethgens, Hoppe-Seylers med.-chem. Untersuch., Berlin 1868, 3. Heft, S. 325.

<sup>4)</sup> O. Plange, Über die Wirkung des Cyankalium auf Art und Größe der Atmung. Diss. Bonn 1887.

<sup>5)</sup> Siehe Tabellen S. 763 u. 764.



zeigt die Frequenz eine unverhältnismäßige Abnahme, weit unter die Normale gehend. Hingegen steigt die Tiefe des einzelnen Atemzuges so sehr, daß sie den Effekt dieser Frequenzabnahme noch weit überkompensiert. Auch die jetzt folgende zweite Steigerung kommt zum größten Teil durch die größere Tiefe des Atemzuges zustande. Während dieser Zeit steigt jedoch, wenn auch langsam, die Frequenz derart, daß das Maximum dieser Frequenzsteigerung zeitlich ziemlich weit hinter das zweite Maximum der Atemgröße fällt.“

In Jaquets<sup>1)</sup> Versuchen an Kaninchen (welche kleine Dosen von Morphinum oder Alkohol erhalten hatten) gab es nach Einführung von HCN eine deutliche Steigerung in der Frequenz der Atmung und des Gesamtvolumens der aus-geatmeten Luft; es entstand nur eine kleine Wirkung auf das Volumen der aus-geatmeten Luft bei jedem Atemzug. Die erhöhte Atemfrequenz dauerte eine halbe Stunde oder länger nach subcutaner Injektion fort.

Stärke der Atembewegungen. Dreser<sup>2)</sup> zeigte, daß die absolute Kraft der Respirationsmuskeln durch KCN während der Reizperiode erhöht wurde. Die angewandte Methode bestand im Messen des Druckes, gegen welchen die Respirationsmuskeln gerade nicht imstande waren sich zu kontrahieren; zu diesem Zwecke wurde die Luft in den Lungen mittels einer Mariotte schen Flasche unter zunehmenden Druck gesetzt, und der Druck, bei welchem die Atem-muskeln gerade eine Veränderung im Manometer verursachten, bestimmt.

Es wurden folgende Resultate erhalten:

Kaninchen, 2170 g schwer, 1,6 g Urethan, beide Vagi durchtrennt.

	Atemzüge	Exspirierte Menge in ccm	Frequenz pro Minute	Absolute Kraft im belasteten Zustand in cm
Vor der Injektion . . . . .	5	156	30	29,5)
Nach 0,0006 CNK . . . . .	5	175	32	33 } Wassersäule

Kaninchen, 2070 g schwer, 2 g Urethan, beide Vagi durchtrennt. Trachealkanüle.

	Atemzüge	Exspirierte Menge in ccm	Frequenz pro Minute	Absolute Kraft im belasteten Zustand in cm
Vor der Injektion . . . . .	5	120	48	21)
0,002 CNK in die Vena jugularis	4	186, später 202	26	28 } Wassersäule

Im letzten Versuch verursachte die Dosis von KCN (2 mg) einen lebens-gefährlichen Erstickungsanfall, nach dessen Beseitigung mittels künstlicher Atmung vorstehende Zahlen erhalten wurden.

Die Natur der HCN-Wirkung auf das Atemzentrum. Die Erklärung der Wirkung des HCN auf das Atemzentrum, welche gewöhnlich angenommen wird, ist die von Geppert, daß sie von einer inneren Erstickung der Nerven-zellen herrührt, d. h. daß diese Zellen nicht imstande sind, Sauerstoff aus dem Blute aufzunehmen, obgleich das letztere denselben in normalen oder sogar in übermäßigen Mengen enthält (siehe Abschnitt über das Zentralnerven-system). Robertson<sup>3)</sup> schrieb die Wirkung der Hemmung dem Oxydations-(wahrscheinlich Autooxydation) prozesse zu, von welchem, wie er glaubt, die Tätigkeit des Atemzentrums abhängt.

<sup>1)</sup> A. Jaquet, Arch. intern. de Pharmacodyn. 2, 122 (1896).

<sup>2)</sup> H. Dreser, Archiv f. experim. Pathol. u. Pharmakol. 26, 263 (1890).

<sup>3)</sup> T. B. Robertson, Archiv f. d. ges. Physiol. 145, 329 (1912). — Vgl. A. S. Loevenhart, Archiv f. d. ges. Physiol. 150, 379 (1913).

## XI. Wirkung auf die Drüsen.

Bei Tieren (Hunden, Katzen, auch Kaninchen, Menschen), welche mit HCN vergiftet sind, gibt es gewöhnlich eine deutliche Speichelsekretion, welche wahrscheinlich hauptsächlich von einer Reizung (direkten oder indirekten; Asphyxie) der Medullär-Zentren herrührt; manchmal sind diese und Erbrechen die einzigen beobachteten Wirkungen. Häufig gibt es eine Tränenabsonderung; bei Pferden ist profuses Schwitzen beobachtet worden. Einwirkung von HCN-Dämpfen oder -Lösungen auf Schnecken, Blutegeln usw. (Coullon, Nunneley u. a.) verursacht eine profuse Schleimabsonderung; ebenso die Applikation von HCN auf Salamander und Frösche [besonders deutlich im Mund des Frosches<sup>1)</sup>]. In welchem Umfange diese Wirkungen von einer direkten Wirkung auf die Drüsen herrührt, ist nicht festgestellt worden<sup>2)</sup>.

## XII. Wirkung auf sensible Nervenendigungen.

HCN unterdrückt oder hemmt, wenigstens in einigen Fällen, sensible Nervenendigungen; zuerst erregt er sie. In Lösung oder in Form von Dämpfen den Schleimhäuten appliziert<sup>3)</sup> (Zunge, weicher Gaumen, Bindehaut) verursacht er ein Gefühl von Kratzen und Wärme, auf welche Anästhesie folgt, und wie es Gautier beschrieb „une sorte de sentiment moins net de l'organe“. Viele Menschen können die Gegenwart von Säure durch ihre erregende Wirkung auf die Schleimhaut des Halses leichter herausfinden, als durch ihren Geruch. Die Einatmung von Dämpfen kann heftiges Husten verursachen. Auf die Haut appliziert<sup>4)</sup>, erzeugt HCN einen Zustand von Anästhesie oder Taubheit.

Meyer<sup>5)</sup> behauptete, daß wenn die Haut eines Frosches mit 30% HCN gewaschen und das Tier dann mit Strychnin vergiftet wird, Reizung der Haut keinen Tetanus erzeugt, da die sensorischen Hautnerven gelähmt sind. Kölliker<sup>6)</sup> bestätigte Meyers Versuche, wobei er jedoch eine 4proz. HCN-Lösung benutzte und nur einen Fuß des Frosches seiner Wirkung aussetzte; er wies auch die lokale anästhetische Wirkung des Giftes auf nicht mit Strychnin vergiftete Reflexfrösche nach.

HCN wurde eine Zeitlang viel in der Medizin [auch in der tierärztlichen<sup>7)</sup>] benutzt und die klinische Literatur liefert viele Beispiele von seiner lokalen, anästhesierenden Wirkung.

Applikation (9%) auf den sensorischen Nervenstamm verursachte keinen Verlust der Sensibilität in 12 Minuten (Wedemeyer).

## XIII. Wirkung auf motorische Nerven und Muskeln.

Es ist früh erkannt worden, daß motorische Nerven und Muskeln ihre Erregbarkeit bei mit HCN vergifteten Tieren länger behalten, als es die Nerven-

<sup>1)</sup> H. Meyer, Archiv f. physiol. Heilk. **2**, 249 (1843).

<sup>2)</sup> Vgl. C. L. Evans, Journ. of Physiol. **53**, 17 (1919); Pankreas, Nebennieren.

<sup>3)</sup> T. Nunneley, Transact. Prov. Med. and Surg. Assoc. **15**, 1 (1847). — W. Preyer, Archiv f. d. ges. Physiol. **2**, 146 (1869). — A. Gautier, Annales de Chim. et de Phys. (4) **17**, 167 (1869) und viele andere.

<sup>4)</sup> G. L. H. C. Wedemeyer, Physiologische Untersuchungen über das Nervensystem usw. Hannover 1817. — Preyer, Die Blausäure, II. Teil, 1870, S. 98. — Gautier, l. c.; — B. Wiki, Journ. de la Physiol. et Pathol. Gén., **15**, 845 (1913) und viele andere.

<sup>5)</sup> H. Meyer, Zeitschr. f. ration. Med. **5**, 257 (1845).

<sup>6)</sup> A. Kölliker, Virchows Archiv **10**, 272 (1856).

<sup>7)</sup> Vgl. E. Fröhner, Lehrbuch der Arzneimittellehre für Tierärzte, 4. Aufl. 1896, S. 117.

zentren und das Herz tun<sup>1)</sup>; ebenso, daß die direkte Applikation von HCN auf Nerven nur langsam ihre Erregbarkeit zerstörte<sup>2)</sup> oder den Nervenstrom und die negative Schwankung vernichtete<sup>3)</sup>. Kölliker fand, daß bei Fröschen, welche durch subcutane oder orale Einführung von HCN vergiftet wurden, die motorischen Nerven ihre Erregbarkeit früher und vollständiger verloren als der Muskel. Es ist auch beobachtet worden, daß (starke) HCN-Lösungen, wenn direkt angewandt, die Erregbarkeit des Muskels<sup>4)</sup>, auch des curaresierten Muskels<sup>5)</sup>, vernichten. Filehne<sup>6)</sup> fand jedoch, daß Durchströmung der Blutgefäße der Froschbeine mit einer 8proz. HCN-Lösung die Erregbarkeit verminderte, aber sie nicht zerstörte, und du Bois-Reymond fand keine Veränderung in den elektrischen Eigenschaften des Muskels von stark mit HCN vergifteten Fröschen.

Dontas<sup>7)</sup> untersuchte die Wirkungen von HCN auf Muskel und Nerv (Esculenten) quantitativ. Nerv-Muskelpreparate von Fröschen, die bis zum Punkte vollständiger Lähmung und Aufhebung aller Reflexe vergiftet wurden, reagierten in der Regel normal; wenn der Nerv (nicht durchschnitten) oder Muskel in situ gereizt wurde, gab es in der Regel, unmittelbar nach der Vergiftung, eine Steigerung in der Kontraktionshöhe, sowohl bei direkter wie bei indirekter Reizung. Nach subcutaner Injektion von etwas größeren Dosen (ca. 0,1 mg NaCN pro Gramm) gab es eine langsame, aber progressive Verminderung der indirekten Erregbarkeit des Muskels und schließlich ihren vollständigen Verlust. Die direkte Erregbarkeit des Muskels blieb unverändert. Nach kleineren Dosen (0,05 mg pro Gramm) wurde die indirekte Erregbarkeit erhalten. Dontas fand, daß die indirekte Erregbarkeit eines Muskels vollständig aufgehoben war, wenn er in ein Bad von Ringerlösung, die 0,005% NaCN enthält, getaucht wurde; die direkte Erregbarkeit wurde in Lösungen bis zu 0,25% erhalten. Die indirekte Erregbarkeit wurde durch frische Ringerlösung nicht wieder hergestellt. Der Nerv war so 50 mal so empfindlich gegen NaCN als der Muskel.

Nerven in Konzentrationen bis zu 0,025% mit NaCN vergiftet verlieren ihre Erregbarkeit. Die Wirkung war in den meisten Fällen reversibel. Ähnliche Resultate wurden mit Versuchen über den Aktionsstrom erhalten; letzterer wurde aufgehoben, wenn der Nerv in Verdünnungen von NaCN bis zu 0,0075% gebracht wurde. Diese Wirkung war auch reversibel; die Erholung trat sogar nach Exponierung des Nervens an 0,7% NaCN ein. Dontas schloß, daß die Wirkung von NaCN auf die intramuskulären Nervenfasern geschieht.

Eintauchen des Gastrocnemius in ein isotonisches Bad von Ringerlösung, welche 0,3 bis 0,5% NaCN enthielt, verursachte sofort eine starke tonische Contractur des Muskels und zerstörte sowohl die indirekte wie die direkte

<sup>1)</sup> Siehe u. a.: E. du Bois-Reymond, Untersuchungen über tierische Elektrizität, Vol. 2, Pt. 1, p. 173. — A. Kölliker, Virchows Archiv **10**, 272 (1856). — J. F. H. Albers, Deutsche Klinik **3**, 337 (1851).

<sup>2)</sup> Stannius, Archiv f. Anat., Physiol. u. wissenschaft. Med. 1852, 592. — G. L. H. C. Wedemeyer, Physiologische Untersuchungen über das Nervensystem usw. Hannover 1817.

<sup>3)</sup> S. Valentin, Archiv f. d. ges. Physiol. **1**, 568 (1868). — O. Funke, Berichte d. kgl. sächs. Ges. d. Wissensch. **11** (1859); zit. nach Valentin, l. c.

<sup>4)</sup> J. J. A. Coullon, Recherches et considérations médicales sur l'acide hydrocyanique etc. Paris 1819.

<sup>5)</sup> A. Kölliker, l. c.

<sup>6)</sup> W. Filehne, Archiv f. experim. Pathol. u. Pharmakol. **9**, 436 (1878).

<sup>7)</sup> S. Dontas, Archiv f. experim. Pathol. u. Pharmakol. **59**, 430 (1908). V. Weiszäcker, Journ. of Physiol., **48**, 396 (1914); C. L. Evans, ibid, **53**, 17 (1919). — Vergl. auch T. Thunberg, Skand. Arch. f. Physiol. **30**, 332 (1913): Gasaustausch.



Erregbarkeit des Muskels. Konzentrationen unter 0,25% verursachten keine Contractur, sondern eine merkliche Dehnung des Muskels und hatten keine Wirkung auf dessen direkte Erregbarkeit. Die Kontraktionskurve eines solchen Muskels wurde verlängert, zweigipflig und ähnlich der Kurve eines mit Veratrin vergifteten Muskels.  $n_{10}$  NaCN hat eine leichte und unbeständige Wirkung auf den Demarkationsstrom des Muskels; KCN hat einen deutlichen Einfluß [kombinierte CN- und K-Wirkung<sup>1)</sup>].

Muskelstarre. Stannius<sup>2)</sup> und Kölliker behaupteten, daß HCN (3,5 bis 6,5%) direkt auf den Muskel appliziert, die Starre verzögerte; Filehne fand, daß Durchströmung von Froschbeinen mit 8% HCN keine Starre verursachte; Durchströmung mit 35–60% HCN verursachte Starre (Kussmaul). Kölliker beobachtete, daß Froschmuskeln, welche durch Abbindung ihrer Gefäße vor dem Gift geschützt werden, später in Starre übergingen, als jene, welche dem Gift ausgesetzt wurden. Amory<sup>3)</sup> fand die Starre bei Warmblütern verzögert, wenn künstliche Atmung (welche Krämpfe verhinderte) eingeführt wurde.

Die Wirkung von HCN auf glatte Muskeln scheint nicht untersucht worden zu sein; Meyer<sup>4)</sup> behauptete, daß der Ureter und die Eingeweide ihre Erregbarkeit länger beibehalten als andere Muskeln nach HCN-Vergiftung.

#### XIV. Wirkung auf das Auge.

Bei allgemeiner HCN-Vergiftung wird das Auge wie bei der Asphyxie verändert; die Pupille wird bis zum Maximum erweitert und reagiert nicht auf Licht; es besteht auch ausgesprochener Exophthalmus. Während bestimmter Vergiftungsstadien werden die Pupillen oft verengert (Reizung des oculomotorischen Zentrums (?)<sup>5)</sup>.

Verdünnte auf die Hornhaut applizierte Lösungen verursachen vom Lichte unbeeinflusste Pupillenerweiterung<sup>6)</sup>. Coullon fand, daß die Pupille eines Hundeauges 7 Minuten nach der Applikation von 2 Tropfen von 5proz. HCN anfängt, sich zu erweitern; die Erweiterung erreichte das Maximum in 20 Minuten; die Pupille kehrte in 55 Minuten zur Norm zurück. Fontana<sup>7)</sup> (destillierter Kirschchlorbeergeist) und Meyer<sup>8)</sup> (1% HCN) fanden, daß HCN, auf die Vogeliris appliziert, starke Erweiterung und Starre der Pupille erzeugten, die von einer Lähmung des Oculomotorius-Endapparates herrühren (Meyer).

Nach der medizinischen Anwendung von HCN während ein paar Tagen, fand man die Pupillen häufig erweitert<sup>9)</sup>; bei chronischer Vergiftung können die Bewegungen schwerfällig sein<sup>10)</sup>. Amblyopie oder Amaurosis, welche wahr-

<sup>1)</sup> M. Henze, Archiv f. d. ges. Physiol. **92**, 451 (1902).

<sup>2)</sup> Stannius, Archiv f. Anat., Physiol. u. wissensch. Med. **1852**, 92. — Vgl. A. Kussmaul, Vierteljahrsschrift f. d. prakt. Heilkunde, Prag, **50**, 67 (1856).

<sup>3)</sup> Amory, Boston Med. and Surg. Journ. **86**, 187 (1872).

<sup>4)</sup> H. Meyer, Archiv f. physiol. Heilk. **2**, 249 (1843). — H. J. Fardon, Biochem. Journ. **3**, 405 (1908); Uterus; W. C. Alvarez and E. Starkweather, Amer. Journ. of Physiol. **46**, 186 (1918); Darm; C. L. Evans, Journ. of Physiol. **53**, 17 (1919); Iris; Darm.

<sup>5)</sup> Siehe z. B.: H. Meyer, Archiv f. physiol. Heilk. **2**, 249 (1843).

<sup>6)</sup> J. J. A. Coullon, Considérations médicales sur l'acide prussique. Diss. Paris 1808. — T. Nunneley, Prov. Med. and Surg. Journ. **9**, 481 (1845). — W. Preyer, l. c.

<sup>7)</sup> F. Fontana, Sur les poisons et sur le corps animal. Florence 1781, Vol. 2, p. 125.

<sup>8)</sup> H. Meyer, Archiv f. experim. Pathol. u. Pharmakol. **32**, 101 (1893).

<sup>9)</sup> L. Lewin u. H. Guillery, Die Wirkungen von Arzneimitteln und Giften auf das Auge. Berlin 1904, Bd. 1, S. 117.

<sup>10)</sup> G. F. Souwers, Philadelphia Med. Times **8**, 345 (1877/78).

scheinlich von einer primären Affektion des N. opticus oder der Retina herrührt, kommt manchmal vor<sup>1)</sup>; andere Störungen können zentralen Ursprungs sein<sup>2)</sup>.

## XV. Wirkung auf den Stoffwechsel.

### a) Gasstoffwechsel.

Hoppe-Seyler nahm an (siehe Abschnitt über Blut), daß die hellrote Farbe des Venenblutes bei HCN-Vergiftung von mangelhafter Sauerstoffabsorption durch die Gewebe herrührt. Gaethgens<sup>3)</sup> unterwarf diese Hypothese der experimentellen Untersuchung und schloß [aus nicht überzeugenden Versuchen<sup>4)</sup>], daß unmittelbar nach Einführung des Giftes die CO<sub>2</sub>-Erzeugung vermindert, und daß sie später erhöht wurde; auch daß der Sauerstoffgehalt in der ausgeatmeten Luft vermehrt war. Das letztere war er geneigt, dadurch zu erklären, daß es einen verminderten O<sub>2</sub>-Verbrauch von seiten des vergifteten Tieres bedeutete. Valentin<sup>5)</sup> schloß aus einigen Versuchen am Frosch, daß der Tod infolge von HCN nicht mangelhafter O<sub>2</sub>-Absorption zugeschrieben werden könne.

Harley<sup>6)</sup> hatte gefunden, daß HCN (zu ungefähr 0,01%) Blut, welches während 24 Stunden in Berührung mit einer bestimmten Luftmenge gehalten worden war, zugesetzt, die O<sub>2</sub>-Absorption und die CO<sub>2</sub>-Produktion stark verminderte; das Blut einer Frau, welche infolge des Genusses von einer großen Menge von Bittermandelöl gestorben war, zeigte dieselben Phänomene. Er schloß, daß HCN respiratorische Veränderungen sowohl in wie außer dem Körper hemmt. Das Fehlen des O<sub>2</sub>-Verbrauchs im ersten Falle kann von einer Hemmung des bakteriellen Wachstums herrühren, obgleich es, wie Harley glaubte, von einer Hemmung der Blutatmung stammen kann.

Unsere größte Kenntnis des Gasstoffwechsels bei HCN-Vergiftung rührt von den Versuchen Gepperts her, welcher drei Methoden benutzte, von denen jede auf einem verschiedenen Prinzip beruht. Die erste Methode war die von Geppert und Zuntz<sup>7)</sup> leicht modifizierte; diese erlaubte die Bestimmung der Gesamtmenge der ausgeatmeten Luft und der ausgeschiedenen CO<sub>2</sub> und der Berechnung des absorbierten Sauerstoffs. Die anderen Methoden waren auf die von Regnault und Reiset basiert; bei diesen wurde sowohl der Sauerstoffverbrauch wie die CO<sub>2</sub>-Erzeugung direkt gemessen.

Geppert benutzte kleine Dosen (ungefähr 1 mg pro kg) HCN, oder dessen Äquivalent KCN, und injizierte ihn subcutan Tieren (Kaninchen, Katzen oder Hunden); manchmal wurde die ganze Dosis auf einmal, manchmal in verteilten Dosen injiziert.

Geppert unterschied vier Stadien im Verlaufe der Vergiftung und bestimmte den Gasstoffwechsel in jedem. Die Phasen waren:

1. Die Zeit vor den Krämpfen. Symptome: Dyspnöe, Erbrechen, Defäkation, Rauschzustand, Temperatur fällt um geringe Werte.
2. Die Zeit der Krämpfe und höchsten Atemnot. Weiteres, aber immer noch mäßiges Sinken der Körpertemperatur.

<sup>1)</sup> L. Lewin u. H. Guillery, l. c.

<sup>2)</sup> H. De Tatham, Brit. Med. Journ. 1884, I, 409.

<sup>3)</sup> C. Gaethgens, Hoppe-Seylers med.-chem. Untersuchungen 1868, 3. Heft, S. 325.

<sup>4)</sup> J. Geppert, Zeitschr. f. klin. Med. 15, 208 (1888).

<sup>5)</sup> G. Valentin, Zeitschr. f. Biol. 15, 353 (1879).

<sup>6)</sup> G. Harley, Phil. Transact. Roy. Soc. London 155, 704 (1865).

<sup>7)</sup> J. Geppert u. N. Zuntz, Archiv f. d. ges. Physiol. 42, 189 (1888). — J. Geppert, Archiv f. experim. Pathol. u. Pharmakol. 22, 367 (1887). Vgl. C. L. Evans, Journ. of Physiol. 53, 17 (1919).

3. Die Zeit der Lähmungen. Körpermuskulatur und Atmung sind gelähmt. Die Reflexerregbarkeit ist erloschen. Starkes Absinken der Temperatur.

4. Die Rückkehr zur Norm. Die Atemgröße steigt, Krämpfe stellen sich ein, die Atemgröße steigt weit über die Norm. Die Temperatur sinkt zuerst weiter, steigt aber dann. Endlich fällt die Atemgröße zur Norm ab, und die Krämpfe wie die Lähmungen schwinden.

Der Sauerstoffverbrauch. Im ersten Stadium der Vergiftung (d. h. dem Stadium, in welchem keine Krämpfe erschienen) gab es eine kurze Periode, während welcher der Sauerstoffverbrauch erhöht wurde, wie auf folgender Tabelle gezeigt wird<sup>1)</sup>:

Nr.	Normal		Vergiftung		
	Dauer in Min.	Sauerstoffverbrauch pro Min. in cem	Dauer in Min.	Sauerstoffverbrauch pro Min. in cem	
17	14	21	6	26,7	Kaninchen M. R. <sup>2)</sup> Katze R. R.
25 u. 26	60	28,8	5	46,4	
	59	33,7	7	46,8	
	67	33,1			
27 u. 28	60	31,6			Hund R. R.
	40	39,7	10	52,0	
	50	39,3	4	65,0	
	40	35,7	5	46,0	
	40	42,1			

Der vermehrte Sauerstoffverbrauch ist leicht durch die größere Unruhe, Brechen, starke Atmung usw. erklärt.

Auf den vermehrten Sauerstoffverbrauch zu Anfang des ersten Stadiums folgt eine deutliche Abnahme, obgleich, wie durch die Atemgröße gezeigt wird, die erhöhte Atemtätigkeit usw. weiterging; dies wird auf der Tabelle S. 763 (oben) gezeigt<sup>1)</sup>.

So gibt es während des ersten Vergiftungsstadiums eine Periode, in welcher die Summe der Verbrennungen unter normal ist.

Geppert lenkt die Aufmerksamkeit auf die Tatsache, daß alle anderen Vergiftungserscheinungen verschwinden können und doch der verminderte Sauerstoffverbrauch fort dauern kann. Es war nicht möglich, „aus dem Verhalten der Tiere einen sicheren Anhalt zu gewinnen, wann der Abfall im Sauerstoffverbrauch auftritt; er ist nicht von irgendeinem besonders auffälligen Symptomenkomplex begleitet“.

Wenn andererseits das Tier zur Norm nach den Symptomen des ersten Stadiums zurückkehrt, kann der Sauerstoffverbrauch zur Norm zurückkehren, oder über dieselbe hinaussteigen, während andere Symptome (von der Seite des Nervensystems) fort dauern.

Die folgende Tabelle<sup>3)</sup> S. 763 zeigt die verschiedenen Veränderungen, durch welche der Sauerstoffverbrauch während des ersten Vergiftungsstadiums gehen kann, wenn sich das Tier erholt; sie zeigt die primäre Zunahme, die Abnahme und die zweite Zunahme.

<sup>1)</sup> Geppert, l. c. S. 309.

<sup>2)</sup> Die Buchstaben R. R., M. R. und Z. G. in dieser und der folgenden Tabelle beziehen sich auf Regnault-Reiset, die modifizierten Regnault-Reiset- und bez. die Zuntz-Geppert-Methoden.

<sup>3)</sup> Geppert, l. c. S. 315.



Nr.	Normal in Ruhe			Vergiftung			
	Dauer in Min.	Atem- größe in ccm	Sauerstoff- verbrauch in ccm	Dauer in Min.	Atem- größe in ccm	Sauerstoff- verbrauch in ccm	
		pro Minute			pro Minute		
8	52	512	23,4	8	821	15,8 <sup>1)</sup>	Kaninchen Z. G.
	27	504	21,9	26	518	17,4 <sup>1)</sup>	
	32	458	23,8				
11	37	395	20,7	7	924	5,0	Kaninchen Z. G.
				22	551	9,4	
				18	832	9,1	
17 a	12		21,5	6		15,7	Kaninchen M. R., geht später in Krämpfe über
17 b	14		21	7		19,5 <sup>1)</sup>	
						15,1 <sup>1)</sup>	
21 u. 22	43		35,4	23		21,2	Katze R. R.
	51		30,9	14		19,8	
				10		24,0	
				35		28,9	
23	50		14,6	21		12,3	Kaninchen R. R.
24, 25	41		29,3	6		16,0	Katze R. R.
	64		27,2	11		15,6	
	60		28,8	10		21,6 <sup>1)</sup>	
	59		33,7	20		20,0 <sup>1)</sup>	
26	67		33,1	10		18,6	Geht später in Krämpfe über
	60		31,6				
27 u. 28	40		39,7	14		26,7	Hund R. R.
	50		39,3	7		21,7	
	40		35,7				
	40		42,1				

Nr.	Sauerstoffverbrauch pro Minute in Kubikzentimetern					
	Normal	Vergiftung			Nach der Vergiftung normal	
		1. Periode	2. Periode	Rückkehr zur Norm		
8	22,7		15,8—17,4		23,8	Kaninchen
11	20,7		5,0—9,4			Kaninchen
21	35,4	40,2	21,2 19,8 24,8		30,9	Katze
22	30,9	60,4	24,0—28,9	44,8		Katze
25	28,8	46,4	16,0—20,0	30—30,8	33,7	Katze
27	39,7	80—52	26,7	60,6—53,2	39,3	Hund
28	35,7	65,0—46,0	21,7	36,6—52,0	42,1	Hund

Im zweiten Stadium der Vergiftung, d. h. im Stadium der Krämpfe, gibt es auch eine deutliche Verminderung des Sauerstoffverbrauchs, außer bei Hunden, wo es oft eine kurze Periode vermehrten Sauerstoffverbrauchs gibt; bei anderen Tieren tritt die Verminderung ein, obgleich bei normalen Tieren solche heftige Muskeltätigkeit immer eine deutliche Zunahme des Sauerstoffverbrauchs verursacht. Diese Resultate werden auf der folgenden Tabelle gezeigt<sup>2)</sup>.

Um weitere Geschehnisse in bezug auf die Wirkung des HCN auf den Sauerstoffverbrauch bei gesteigerter Muskeltätigkeit zu sichern, tetanisierte Geppert die hinteren Extremitäten der Tiere vor und nach der Einführung des Giftes

<sup>1)</sup> Das Zeichen } bedeutet, daß die betreffenden Werte aufeinanderfolgenden Zeiten desselben Versuches angehören.

<sup>2)</sup> Geppert, l. c. S. 317.

Nr.	Normal			Krämpfe			
	Dauer in Mi- nuten	Atemgröße in cem	Sauerstoff- verbrauch in cem	Dauer in Mi- nuten	Atemgröße in cem	Sauerstoff- verbrauch in cem	
		pro Minute			pro Minute		
1	28	534	20,8	21	857	13,6	Kaninchen Z. G.
	33	483	19,0				
3	38	415	16,1	6	1041	6,1	Kaninchen Z. G.
4	18	831	28,0	5	1511	18,9	Kaninchen Z. G.
	18	894	27,0	2	2330	21,7	
5	13	1240	65,4	3	6600	71,9	Hund Z. G.
	13	1200	63,2				
	14	1400	61,0				
6	31	1676	104	5	11150	116	Hund Z. G.
	31	1598	94				
	12	1711	105				
7	25	1605	73	6	6033	44,6	Hund Z. G.
9	43	1123	57	5	6870	36,0	Hund Z. G.
10	33	1241	60	6	6758	39	Hund Z. G.
	20	1371	64				
13	33	321	15,1	12	1252	11,3	Kaninchen Z. G.
15	31	992	62	6	7166	54	Hund Z. G.
17	12		21,5	3		12,8	Kaninchen M. R.
	14		21,0	2		10,2	
18	23		28,0	1		19,0	Kaninchen M. R.
24 u. 26	67		33,1	3		13,0	Katze R. R.
	60		31,6				
	41		29,3	7		23,3	Katze R. R.
	64		27,2				

und bestimmte die Sauerstoffabsorption. Die Tiere wurden tetanisiert, nachdem die Krämpfe erschienen waren; die Resultate sind in folgender Tabelle enthalten<sup>1)</sup>.

Nr.	Normal						Krämpfe			
	Ruhe			Tetanisierung			Tetanisierung			
	Dauer in Minuten	Atemgröße in cem	Sauerstoffverbrauch in cem	Dauer in Minuten	Atemgröße in cem	Sauerstoffverbrauch in cem	Dauer in Minuten	Atemgröße in cem	Sauerstoffverbrauch in cem	
7	20	1436	68	4	15630	327	5	11300	101	Hund
12	42	336	16	8	1350	19,4	7	578	8,7	Kaninchen
13	33	321	15,1	9	1198	22,3	5	1580	10,9	Kaninchen
	13	1200	17,2	6	1290	19,9				
				8	1145	20,5				
14	15	1060	73	4	13330	277	6	8806	155	Hund
	11	1240	94				7	7286	114	
16	30	1017	53	7	4260	121	4	5563	63	Hund

Die Tabelle zeigt, daß in jedem Falle der Sauerstoffverbrauch geringer war, wenn die Tiere nach Einführung des Giftes tetanisiert worden waren; beim Kaninchen war der Sauerstoffverbrauch des Giftes sogar geringer als der normale Ruhewert.

<sup>1)</sup> Geppert, l. c. S. 318.

Wenn er den Sauerstoffverbrauch desselben Tieres unter dem Einflusse des Giftes mit und ohne Tetanisierung verglich, schloß Geppert, daß die Verbrennungen, welche durch Tetanisierung hervorgebracht sind, ungefähr um  $\frac{2}{3}$  resp.  $\frac{4}{5}$  ihres Wertes infolge der Vergiftung sinken.

Geppert faßt die Resultate dieser Versuche folgendermaßen zusammen: „Faßt man den Inhalt dieses Abschnittes zusammen, so ergibt sich: Auch zur Zeit der Krämpfe tritt der oxydationshemmende Einfluß der Blausäure auf das deutlichste hervor, ja er ist noch augenfälliger, als bei dem oben geschilderten ersten Stadium, denn er lähmt den mächtigsten Faktor, der normal den Sauerstoffverbrauch beherrscht: die Fähigkeit des Muskels, bei der Zusammenziehung mehr Sauerstoff an sich zu reißen.“

Während der Lähmung, welche auf die Krämpfe folgte, war der Sauerstoffverbrauch weniger als normal, aber in einer Reihe von Fällen war er höher als der, welcher während der Krämpfe vorkam. Diese Resultate zeigen, daß sich wenigstens zeitweise die Gewebe rascher von der HCN-Vergiftung erholen können, als es Teile des Zentralnervensystems tun; der Sauerstoffverbrauch nahm zu und war in manchen Fällen sogar über normal zu einer Zeit, wo alle willkürlichen Bewegungen gelähmt waren. Das Atemzentrum war auch tätiger als normal zu dieser Zeit, wie sich durch die Atemgröße zeigte.

Geppert sah den  $\text{CO}_2$ -Gehalt des arteriellen Blutes bei HCN-Vergiftung sinken, er kann um  $\frac{1}{3}$  der früheren Menge fallen. Der  $\text{CO}_2$ -Gehalt des Venenblutes ist auch vermindert; er kann niedriger als der des normalen arteriellen Blutes sein [siehe folgende Tabelle<sup>1)</sup>].

Nr.	In 100 cem Blut sind enthalten cem Kohlensäure		normal		bei Vergiftung
	im arter. Blut	im venös. Blut	im arter. Blut	im venös. Blut	
34	41,1		22,0	48,2	Hund. Arterielle Blutgase beim ersten starken Krampf, venöse bei sehr schwerer Lähmung.
35	43,7		18,0		Hund. Mäßig starker Krampf.
36	40,4		23,6		Kaninchen. 6 Min. nach der Einspritzung des Cyankaliums.
33		50,3	17,7		Kaninchen. Nach den Krämpfen.
37	41,4		23,9	30,2	Kaninchen. Venöses Blut am Ende der Krämpfe, arterielles während der Lähmung.
29				35,3	Kaninchen. Die erste venöse Blutprobe während beginnender Vergiftung, die arterielle 11 Min. nach den Krämpfen, die zweite venöse 30 Min. nach den Krämpfen entnommen.
			7,0	17,0	
38	36,0	46,2	11,0	33,1	Hund. Schenkelvene. Schwere Lähmung. Arterielle Blutprobe 2 Min. nach der venösen entnommen.
39	44,8		27,6		Kaninchen. Blutentziehung während des Beginns der Krämpfe.

Das Verhältnis der  $\text{CO}_2$  in der ausgeatmeten Luft zu dem absorbierten Sauerstoff war erhöht; normalerweise wurden 90 cem  $\text{CO}_2$  für je 100 cem absorbierten Sauerstoffes ausgeschieden; während der Vergiftung stieg erstere häufig auf 130 oder mehr. Es gab dann einen Fall bis unter die Norm.

<sup>1)</sup> Geppert, l. c. S. 325.



Ein Teil dieser erhöhten  $\text{CO}_2$ -Ausscheidung rührt von der gesteigerten Atmung her, aber Geppert glaubte, daß ein Teil auch von der verminderten Alkalinität<sup>1)</sup> abhängt, denn 1. kam das normale Verhältnis manchmal sehr langsam wieder (wozu es manchmal mehr als 3 Stunden brauchte), und 2. blieb das hohe Verhältnis, nachdem die Atemgröße normal geworden war. Die verminderte Alkalinität konnte nicht von den Krämpfen stammen, denn sie trat vor letzteren ein; Geppert hielt sie für eine spezifische Wirkung des  $\text{HCN}$ , die wahrscheinlich von der verminderten Sauerstoffabsorption herrührte, ähnlich derjenigen, welche vorkommt, wenn Tiere verdünnte Luft atmen.

Zillessen<sup>2)</sup> wurde durch diese Beobachtung und die Entdeckung Arakis<sup>3)</sup> der Milchsäure und des Zuckers im Harn in Fällen von  $\text{O}_2$ -Mangel in der Atmungsluft dazu geführt, das Blut und den Harn von mit  $\text{HCN}$  vergifteten Tieren auf diese Substanzen zu untersuchen; er fand die Milchsäure im Blut und im Harn bedeutend vermehrt; der Zucker des Blutes war auch vermehrt, erschien aber nur in Spuren im Harn<sup>4)</sup>.

Die obigen Versuche von Geppert zeigten, daß bei  $\text{HCN}$ -Vergiftung die schon im Blut oder in den Geweben vorhandene  $\text{CO}_2$  ausgeschieden wird. Geppert verglich dann die  $\text{CO}_2$ -Ausscheidung vor und nach der Einführung des Giftes in jenen Versuchen, in welchen die Sauerstoffabsorption sehr deutlich herabgesetzt war: es wurde gefunden, daß sie häufig nach der Vergiftung unter der Norm oder ungefähr dasselbe, oder nur etwas über der Norm war. Daraus folgt, daß viel weniger  $\text{CO}_2$  während der Vergiftung gebildet wird, denn von dem Ausgeschiedenen muß das abgezogen werden, was von der Abgabe des schon im Körper vorhandenen Vorrates herkommt (durch die vermehrte Atemtätigkeit und die verminderte Alkalinität des Blutes). Aus anderen Versuchen schloß Geppert, daß bei  $\text{HCN}$ -Vergiftung die  $\text{CO}_2$ -Bildung gleichsinnig mit dem Sauerstoffverbrauch variiert.

Die Hemmung der  $\text{CO}_2$ -Bildung durch  $\text{HCN}$  war besonders in jenen Fällen deutlich, in welchen die hinteren Extremitäten des Tieres tetanisiert worden waren. Die Wirkung des Giftes auf die  $\text{CO}_2$ -Ausscheidung wird auf folgender Tabelle gezeigt<sup>5)</sup>.

Nr.	Kohlensäureausscheidung im Tetanus in cem			
	normal	während der Vergiftung		
7	335	99	Starke Krämpfe.	Hund.
12	26	9		Kaninchen.
14	291	169	Schwache Krämpfe.	Hund.
		117	Starke Krämpfe.	
16	132	74	Krämpfe.	Hund.

Die obige Versuchsreihe zeigt, daß die  $\text{CO}_2$ -Erzeugung und Sauerstoffabsorption zu gleicher Zeit und auf dieselbe Weise gehemmt werden; es kann

<sup>1)</sup> Vgl. C. L. Evans, l. c.

<sup>2)</sup> H. Zillessen, Zeitschr. f. physiol. Chemie **15**, 387 (1891).

<sup>3)</sup> T. Araki, Zeitschr. f. physiol. Chemie **15**, 335 (1891).

<sup>4)</sup> F. T. Frerichs (Über den Diabetes, 1884, S. 30) fand Zucker im Harn in einem Falle von  $\text{KCN}$ -Vergiftung. — A. Fröhlich u. S. Pollak fanden, daß  $\text{HCN}$  nicht zuckermobilisierend auf die überlebende Froschleber wirkt. Zentralbl. f. Physiol. **26**, 1306 (1913).

<sup>5)</sup> Geppert, l. c. S. 330.

kein Zweifel bestehen, daß die Verminderung der ersteren von der Verminderung der letzteren abhängt.

Die Erstickung der Gewebe. Geppert zeigte, daß keine der Einflüsse, welche gewöhnlich eine Verminderung des Sauerstoffverbrauchs verursachen, die Ursache hiervon bei HCN-Vergiftung sein kann. So gibt es zu der Zeit, wenn die Wirkung am deutlichsten ist, keine Lähmung (was eine häufige Ursache der Verminderung der Sauerstoffabsorption ist), sondern stark erhöhte motorische Tätigkeit; es gibt auch eine abnorm große Versorgung des brauchbaren Sauerstoffs. Es gibt keine Veränderung in der Körpertemperatur, welche es erklären kann: im ersten Stadium und während der Krämpfe, wenn der Sauerstoffverbrauch stark vermindert ist, fällt die Temperatur aber leicht oder gar nicht. Überdies ist zur Zeit der Lähmung, wenn die Temperatur am niedrigsten ist, der Sauerstoffverbrauch häufig größer, als es während der Krämpfe ist. Schließlich ist nach der intravenösen Injektion des Giftes der Sauerstoffverbrauch unmittelbar herabgesetzt und viel rascher als die Temperatur. Geppert schloß daher: „Die Blausäurevergiftung ist in der Tat eine innere Erstickung der Organe bei Gegenwart überschüssigen Sauerstoffs<sup>1)</sup>.“

Geppert verglich dann die Wirkungen von HCN mit jenen des Sauerstoffmangels, indem er zeigte, daß eine vollständige Übereinstimmung zwischen den beiden nicht erwartet werden kann: denn bei HCN-Vergiftung absorbieren die verschiedenen Zellen verschiedene Mengen des Giftes in Übereinstimmung mit ihrer verschiedenen Konstitution; bei Asphyxie hängen die Resultate andererseits davon ab, wieviel Sauerstoff die Zellen erreicht und von der Geschwindigkeit, mit welcher letztere ihn aufnehmen.

Nach Geppert rührt die Verminderung der Sauerstoffabsorption bei HCN-Vergiftung großenteils von einer Hemmung der Oxydation in den Muskeln und von einer direkten Wirkung des Giftes auf den Muskel selbst und nicht von einer indirekten Wirkung durch das Zentralnervensystem her. Wenn man annehmen würde, daß das letztere der Fall wäre, müßte man vermuten, daß die Muskeln eine doppelte Innervation erhalten: Einen Satz von Nerven, welcher die Oxydation vermehrt und einen anderen, welcher die Kontraktion verursacht, und ferner daß die Zentren, welche die ersteren beherrschen, gelähmt werden; und daß jene, welche die letzteren beherrschen, durch HCN gereizt werden. Wenn dies der Fall wäre, müßte jedoch direkte Reizung der peripheren Nerven, durch welche die Tätigkeit der Zentren ausgeschlossen ist, dieselbe Wirkung bei dem vergifteten wie bei dem normalen Tier erzeugen, nämlich vermehrte Kontraktion und erhöhten Sauerstoffverbrauch; die Wirkungen sind jedoch dieselben, wie wenn die Muskeln durch Reizung der zentralen Nervenzentren in Tätigkeit versetzt werden, nämlich vermehrte Kontraktionen, aber vermindelter Sauerstoffverbrauch.

Geppert nahm an, daß HCN im Körper so wirkt wie bei manchen chemischen Prozessen durch Hemmung gewisser Reaktionen. So hat Millon gezeigt, daß Jodsäure in der Gegenwart von HCN-Spuren Ameisensäure nicht länger oxydiert; Geppert nahm an, daß HCN im Körper auf ähnliche Weise hochoxydierte Körper, welche als Sauerstoffüberträger wirken, daran verhindert, ihren Sauerstoff oxydablen Substanzen abzugeben.

Corin und Ansiaux<sup>2)</sup> glaubten, daß die Verminderung des Sauerstoffverbrauchs bei HCN-Vergiftung durch seine Wirkung auf das zentrale Nervensystem zu erklären sei; sie gründeten diesen Schluß auf die Ähnlichkeit der Wirkungen, welche sie zwischen der Wirkung des Giftes und der der Abbindung (beim Kaninchen) der Carotis und der Vertebralarterien erhielten (Kussmaul-Tenner-Versuch).

Es möge die Aufmerksamkeit hier auf Zillessens Angaben<sup>3)</sup> über die Wirkung der Temperatur auf die Farbe des Blutes bei mit HCN vergifteten Fröschen gelenkt werden; wenn solche Frösche bei 37° gehalten wurden, war das Blut im freigelegten Herzen zuerst hellrot, wurde aber bald dunkel; wenn die Frösche aus dem Bad entfernt wurden und man sie abkühlen ließ, wurde das Blut wieder hellrot. Diese Resultate stehen in Übereinstimmung mit der Ansicht, daß die rote Farbe des Venenblutes von der Unfähigkeit der Gewebe herrührt, den Sauerstoff auszunützen; es war anzunehmen, daß der Sauerstoffverbrauch bei kaltblütigen Tieren geringer war als bei warmblütigen und daß folglich der

<sup>1)</sup> Es gibt wenige Schlüsse in der Pharmakologie, die so fruchtbar gewesen sind wie dieser; er hat Anwendung gefunden im ganzen Bezirke der Biologie und ist vielfach von Botanikern, Embryologen, Zoologen, Physiologen und anderen angewandt worden. Es ist nicht möglich gewesen, eine allgemeine Übersicht dieser Arbeiten in diesem Kapitel zu geben; solche sind aber zu finden z. B. von O. Warburg, *Ergebnisse der Physiologie* **14**, 253 (1914), L. H. Hyman, *Amer. Journ. of Physiol.* **48**, 340 (1919) und C. L. Evans, *Journ. of Physiol.* **53**, 17 (1919) und anderen.

<sup>2)</sup> G. Corin et G. Ansiaux, *Bulletin de l'Acad. Roy. de Méd. de Belg.* (4) **7**, 942 (1893).

<sup>3)</sup> H. Zillessen, *Zeitschr. f. physiol. Chemie* **15**, 387 (1891).

Unterschied in der Wirkung des CNH auf die Farbe des Venenblutes bei Kalt- und Warmblütern auf dem Unterschied der Bluttemperatur beruht.

HCN und Gasstoffwechsel der Niere. Vernon<sup>1)</sup> fand die Sauerstoffabsorption durch Nieren, welche durch Ringerlösung, die 0,1—0,2% HCN enthält, durchströmt wurden, deutlich herabgesetzt; die Sauerstoffabsorption variierte im umgekehrten Verhältnis zu der Konzentration des HCN. HCN schien keine direkte Wirkung auf die CO<sub>2</sub>-Bildung zu haben.

Vernon stellte auf Grund von Loews Theorie über die Struktur der lebendigen Substanz die folgende Hypothese in bezug auf die Wirkungsweise des HCN auf: wenn Sauerstoff durch ein lebendiges Gewebe absorbiert wird, wird er an Aldehydgruppen gebunden, vielleicht, indem er sie vorübergehend zu COOH-Gruppen oxydiert. HCN verbindet sich mit Aldehyden, um CH(CN)OH zu bilden; die Aldehydgruppen würden so ihre sauerstoffbindende Fähigkeit verlieren, aber die letztere würde mit der Ausscheidung des HCN zurückkommen.

Atmung des Blutes. Es wurde die Aufmerksamkeit oben auf die Versuche von Gaethgens gelenkt, welcher zeigte, daß normales Blut dunkel wurde und daß HCN enthaltendes Blut es nicht wurde, wenn Wasserstoff durchgeleitet wurde, und auf Gepperts Versuche, aus welchen er schloß, daß der Unterschied davon herrührte, daß HCN das Wachstum der Bakterien hemmt. Kobert<sup>2)</sup> nahm an, daß das Ausbleiben des Dunkelwerdens im HCN enthaltenden Blut davon herrührt, daß HCN die Atmung des Blutes hemmt. Die außerordentlich kleine Menge von HCN (1 : 800 000 nach Seidel<sup>3)</sup>), nach Kobert sogar von weniger), welche genügt, um das Dunkelwerden des Blutes zu hemmen, würde wahrscheinlich keine Wirkung auf bakterielles Wachstum haben (siehe Abschn. 2). Diese Hemmung der Oxydation im Blut ist wahrscheinlich die Ursache der hellroten Farbe des Blutes, welche manchmal nach dem Tode, infolge der Verwendung von großen Mengen von HCN, gefunden wurde.

#### b) Eiweißstoffwechsel<sup>4)</sup>.

**Gesamtstickstoff.** Die N-Ausscheidung von Hunden, welche mit KCN vergiftet wurden, wird vermehrt, besonders bei starker Vergiftung; in einem Falle wurde sie um 50% vermehrt. Sie war gewöhnlich am zweiten Tag nach der Vergiftung wieder normal.

**Harnstoff- und Ammoniakstickstoff.** Die Kurve der Harnstoffausscheidung ähnelt der des Gesamtstickstoffs sehr (Tabelle). Der Ammoniak-N wurde während der Vergiftung nicht vermehrt, er wurde im Gegenteil in einem Falle heftiger Vergiftung beträchtlich vermindert und in einem Falle weniger heftiger Vergiftung mäßig vermindert. Die Summe des Harnstoff- und Ammoniak-N blieb in Wirklichkeit unverändert, außer in einem Falle heftiger Vergiftung, wo er abnahm (Tabelle). In einem Versuch gab es eine deutliche Steigerung im Ammoniak-N in der Nachperiode.

<sup>1)</sup> H. M. Vernon, Journ. of Physiol. **35**, 53 (1906). — E. Masing, Archiv f. experim. Pathol. und Pharmokol. **69**, 431 (1912), fand den O<sub>2</sub>-Verbrauch der durchströmten Leber stark vermindert durch HCN; gleichzeitig wurde das Blut reicher an Zucker (eine Wirkung, welche O<sub>2</sub>-Mangel auch hatte). — Vgl. auch J. Hirsch, Biochem. Zeitschr. **77**, 129 (1916): KCN und die Einwirkung von Leber auf Alkohol.

<sup>2)</sup> R. Kobert, Über Cyanmethämoglobin und den Nachweis der Blausäure. 1891, S. 41.

<sup>3)</sup> Seidel in Maschkas Handbuch der gerichtlichen Medizin Bd. II, 1882.

<sup>4)</sup> A. Loewy, Zentralbl. f. Physiol. **19**, 23 (1906); Biochem. Zeitschr. **3**, 439 (1907). — A. Loewy, C. G. L. Wolf u. E. Osterberg, *ibid.* **8**, 132 (1908). — A. N. Richards and G. B. Wallace, Proc. of the Soc. for Experim. Biol. and Med. **5**, 3 (1907); Journ. of Biol. Chemistry **4**, 179 (1908). — Siehe auch G. Mansfeld u. F. Müller, Archiv f. d. ges. Physiol. **143**, 157 (1911). Mansfeld, *ibid.* **152**, 23 (1913) fand keine gesteigerte Stickstoffausscheidung nach wiederholter Injektion von HCN (Kaninchen) ein Resultat, welches nicht im Einklang mit denen der obengenannten Forscher steht. Vgl. F. G. Goodrich and N. B. Foster, Arch. inter. med., **10**, 585 (1912) und F. G. Pohl, Biochem. Zeitschr. **78**, 200 (1916) über Purinstoffwechsel.



Verteilung des Stickstoffes in Prozenten des Gesamtstickstoffes<sup>1)</sup>.

Versuchsnummer	2 Harnstoff: Gesamt-N	3 Ammoniak: Gesamt-N	4 Amid: Gesamt-N	5 Kreatinin: Gesamt-N	6 Kreatin: Gesamt-N	7 Kreatinin + Kreatin: Gesamt-N	8 Rest-N: Gesamt-N	9 Sulfat-S: Gesamt-S	10 Neutrals: Gesamt-S
I. vor der Vergiftung	85,6	3,1	88,7	4,0	0,0	4,0	7,3	72,5	27,5
nach „ „	83,1	3,9	87,0	3,0	0,7	4,4	7,8	61,0	39,0
II. vor der Vergiftung	87,3	3,1	90,4	4,3	0,0	4,3	5,3	70,8	29,1
nach „ „	87,6	2,3	89,9	1,8	2,5	4,3	5,7	56,3	43,7
III. vor der Vergiftung	84,0	5,1	89,1	4,6	0,0	4,6	6,3	71,4	28,6
nach „ „	83,7	3,1	86,8	2,6	1,3	3,9	9,2	45,2	54,8

**Kreatin und Kreatinin.** Es gab in der Regel eine Verminderung des Kreatininstickstoffes; er war besonders deutlich in den Fällen von heftiger Vergiftung (Tabelle). Es gab eine entschiedene Steigerung in der Kreatinausscheidung sie erschien nach Vergiftung in gewissen Versuchen, in welchen sie vorher nicht gefunden worden war. Die Summe des Kreatin und des Kreatinin-N war in manchen Fällen leicht erhöht, in andern leicht vermindert oder unverändert.

**Rest-Stickstoff.** Der Rest-N wurde gesteigert, aber der prozentuale Wert wich nicht von dem normalen deutlich ab, außer bei heftiger Vergiftung, wo er gegen das Ende oder nach der Vergiftung gesteigert wurde. Richards und Wallace nahmen an, daß Veränderungen im Purinstoffwechsel teilweise für diese Steigerung verantwortlich sind; sie glauben nicht, daß in ihren Versuchen eine bedeutende Ausscheidung von Aminosäuren, so wie man sie aus einer Interferenz mit Prozessen der Desamidation oder einer Steigerung in der Autolyse erwarten könnte, vorkam. Loewy, Wolf und Österberg<sup>1)</sup> schlossen auch, daß es jedenfalls keine beträchtliche Steigerung in der Aminosäureausscheidung in ihren Versuchen gab. Welker und Ditman<sup>2)</sup> fanden den Prozentsatz von Rest-N abnehmend und den des Harnstoff-N bei mit KCN vergifteten Hunden zunehmend; bei hoher Eiweißnahrung blieb er gleich, während das Umgekehrte vorkam bei Hunden mit geringer Eiweißnahrung.

**Schwefel.** (Tabelle.) Der Harnschwefel wurde sehr viel tiefer beeinflusst, als es der Harnstickstoff war; dies war besonders deutlich bei leichter Vergiftung. Der Gesamtschwefel war erhöht, aber relativ weniger in den meisten Fällen als der Gesamtstickstoff; die beiden folgten sich nicht parallel. Der neutrale Schwefel war gewöhnlich vermehrt, sowohl absolut wie relativ zu den Sulfaten; in den meisten Fällen war die Steigerung bei ersterem doppelt so groß wie bei letzteren. Bei heftiger Vergiftung bildete der neutrale Schwefel mehr als 50% des Gesamtschwefels anstatt ungefähr 25—35%, wie vor der Einführung des Giftes<sup>3)</sup>. Die Verteilung des Schwefels hing nicht von der absoluten vorhandenen Schwefelmenge ab; der neutrale Schwefel schien auf Kosten des Schwefels,

<sup>1)</sup> Loewy, Wolf u. Österberg, l. c. S. 135.

<sup>2)</sup> W. H. Welker and N. E. Ditman, New York Med. Journ. 88, 59 (1908).

<sup>3)</sup> Deutlichere Wirkungen auf den S-Stoffwechsel sind schon früher von R. Hunt berichtet worden (Studies in Experimental Alcoholism, Bulletin 33, Hygienic Laboratory, U. S. Public Health Service 1907), daß sie bei Kaninchen auf Einführung von Methylcyanid folgen; Kabdebó (Magyar Orvosi Archivum 8, 211; zit. nach Malys Jahresber. d. Tierchemie 37, 404; 1907) berichtet ähnliche Resultate (siehe Nitrile).

welcher sonst oxydiert worden wäre, zuzunehmen. Magnanini<sup>1)</sup> fand keine Steigerung im neutralen Schwefel des Harns nach HCN-Vergiftung.

**Phosphor.** Der Gesamtphosphor des Harns wurde erhöht; er zeigte keine konstante Beziehung zum Gesamtstickstoff, obgleich im allgemeinen die Steigerung geringer war.

**Milchsäure** wurde im Harn von Richards und Wallace gefunden; **Zucker** wurde einmal gefunden. **Albumin** und **Aceton** fehlten. Die **Harnsäure**-ausscheidung wurde auf das 2- oder 3fache vermehrt.

Die Erklärung des obigen Resultats bot viel Schwierigkeiten. Daß die vermehrte N-Ausscheidung nicht ganz von dyspnoeischen oder anderen Krämpfen herrührt, wird durch die Tatsache gezeigt, daß sie auch vorkommt, wenn diese fehlen und auch in Abwesenheit von Acidose, und der Verminderung des Kreatinin anstatt einer Steigerung desselben (wie sie gewöhnlich bei heftiger Muskelarbeit vorkommt). Richards und Wallace glauben, daß die vermehrte N-Ausscheidung teilweise von Zelldyspnöe, ähnlich der Steigerung, welche infolge mechanischer Hemmung der Atmung durch Verdünnung der eingeatmeten Luft oder durch Atmung von CO<sub>2</sub> vorkommt, herrührt. Andere Ähnlichkeiten zwischen den Wirkungen der Luftverdünnung usw. und der Verminderung des Kreatinin sind die Steigerungen, sowohl des neutralen Schwefels und des Rest-N, sowie das Auftreten von Milchsäure im Harn. Aber andererseits glauben Richards und Wallace, daß die vermehrte N-Ausscheidung manchmal zu einer Periode vorkommt, wo es keine Verminderung der Fähigkeiten der Zellen, Sauerstoff auszunützen, gab, d. h. wenn es keine Zelldyspnöe gab. Daher schlossen sie, daß die vermehrte N-Ausscheidung nicht ausschließlich entweder der Zelldyspnöe oder Krämpfen oder vermehrter Muskeltätigkeit zuzuschreiben ist. Ferner fehlt bei HCN-Vergiftung vermehrte NH<sub>3</sub>-Ausscheidung. Es gab keinen Parallelismus zwischen der Steigerung im neutralen S und der Abnahme im Harnstoff, wie es gewöhnlich geschieht, wenn die Oxydation vermindert ist.

Loewy, Wolf und Österberg nahmen an, daß eine Unterscheidung zwischen den Bedingungen gemacht werden muß, welche infolge von verminderter Sauerstoffzufuhr und jenen, welche aus verminderter Oxydationsenergie der Zellen entsteht.

Die verminderte Kreatinin- und die erhöhte Kreatinausscheidung ist auch unerklärt geblieben; es gab jedoch nicht (Richards und Wallace) eine vollständig kompensierende Beziehung zwischen den beiden, wie man erwartet haben würde, wenn die letztere auf Kosten der ersteren gesteigert worden wäre.

**Einfluß der Schilddrüse.** Mansfeld und Müller<sup>2)</sup> schrieben die vermehrte N-Ausscheidung, welche auf Einführung von HCN folgt, einer Reizung der Schilddrüse durch den Sauerstoffmangel in der Drüse zu; sie behaupteten, daß bei schilddrüsenlosen Tieren die Einführung von HCN nicht nur keine Steigerung in der N-Ausscheidung hervorruft, sondern sie tatsächlich herabsetzt. Sie fanden, daß andere Agenzien, welche Sauerstoffmangel erzeugen (Blutentziehung, Luftverdünnung) ähnliche Unterschiede in ihren Wirkungen auf normale Tiere und auf jene, welche ihrer Schilddrüse beraubt worden sind, zeigten; sie geben dieselbe Erklärung wie im Falle des HCN.

**Oxydation von Indol.** Richards und Howland<sup>3)</sup> fanden, daß KCN die Giftigkeit des Indols stark vermehrte; die Ausscheidung von Indican im Harn war stark verzögert und die Forscher schrieben diese Resultate einer verminderten Oxydation des Indols zu. Edsall<sup>4)</sup> nahm an, daß vielleicht die Wirkung von KCN in einer Hemmung der

<sup>1)</sup> R. Magnanini, Arch. di Farmacol. speriment. e Sc. affini **12**, 210 (1911).

<sup>2)</sup> G. Mansfeld u. F. Müller, Archiv f. d. ges. Physiol. **143**, 157 (1911).

<sup>3)</sup> A. N. Richards and J. Howland, Proc. of Soc. for Experim. Biol. and Med. **3**, 71 (1906). — J. Howland and A. N. Richards, Arch. of Pediatrics **24**, 401 (1907).

<sup>4)</sup> D. L. Edsall, Arch. of Pediatrics **24**, 414 (1907).

synthetischen Prozesse bestehe, welche die Vereinigung des Indoxyls mit Schwefelsäure zustande bringt.

Baer und Meyerstein<sup>1)</sup> fanden die Oxydation von Butter- und Oxybuttersäure in Acetessigsäure (Aceton) durch die durchströmte Leber durch KCN stark herabgesetzt.

Herter und Wakeman<sup>2)</sup> fanden, daß deutliche Glykosurie aus der Applikation von KCN auf das Pankreas von Hunden entsteht; das Resultat wurde einer Interferenz mit den Oxydationsprozessen im Pankreas zugeschrieben.

## XV. Wirkung auf den Wärmehaushalt.

Wahl<sup>3)</sup>, Hoppe - Seyler und Zaleski<sup>4)</sup> und Lecorché und Meuriot<sup>5)</sup> fanden, daß eine mehr oder weniger deutliche Temperatursenkung auf die Einführung von HCN folgt; Fleischer<sup>6)</sup> zeigte, daß einige von diesen Resultaten Spielraum für die Kritik ließen, daß die Tiere aufgebunden waren und er behauptete, daß er eine beträchtliche Senkung nur bei gefährlich vergifteten Tieren fand (Kaninchen). Im letzteren Fall kann die Temperatur um 4,25° in einer Stunde 20 Minuten fallen und das Tier kann sich wieder erholen; mit kleineren Dosen gab es in der Regel entweder keine Veränderung in der Temperatur oder eine leichte Steigerung. Mit Dosen, welche Krämpfe verursachen, gibt es gewöhnlich eine leicht vorübergehende Steigerung, welche auf diese folgt. Es gab gewöhnlich eine postmortale Steigerung bis über 40° bei Tieren, welche in HCN Tetanus starben.

Geppert<sup>7)</sup> erhielt wesentlich dieselben Resultate wie Fleischer: mit Dosen, von HCN, welche starke Vergiftung erzeugen, gab es einen Fall um mehrere Grade. Es gab einen leichten Fall (1—2°), während der beiden ersten Stadien (vor und während der Krämpfe); aber der rascheste und größte Fall kam während der dritten und vierten Phase vor (Lähmung und erster Teil der Erholung).

Der Temperaturfall rührt wahrscheinlich größtenteils von verminderter Wärmebildung her.

Fröhner<sup>8)</sup> fand, daß kleine Dosen von HCN die Fiebertemperatur von Hunden um 0,6° bis 0,9° C im Laufe von 4 Stunden und ohne das Auftreten von giftigen Symptomen herabsetzte.

HCN wurde eine Zeitlang als ein Antipyreticum gebraucht; einige ältere Kliniker erkannten, daß es in medizinischen Dosen wenig Wirkung auf die Temperatur hatte.

## XVI. Tödliche Dosen. Angeborene Resistenz.

Obleich die giftige Wirkung von HCN an fast allen Tierklassen untersucht worden ist, sind nur in wenigen Fällen die tödlichen Dosen irgendwie genau bestimmt worden; die älteren Forscher benutzten oft ungenaue Methoden, das Gift einzuführen und gewöhnlich fehlen Angaben über das Gewicht des Tieres. Im folgenden werden nur wenige Zahlen für die Konzentration des Giftes, welches notwendig ist, um Tiere zu töten;

<sup>1)</sup> J. Baer u. W. Meyerstein, *Archiv f. experim. Pathol. u. Pharmacol.* **63**, 441 (1910).

<sup>2)</sup> C. A. Herter u. A. J. Wakeman, *Virchows Archiv* **169**, 479 (1902).

<sup>3)</sup> F. G. Wahl, *De vi et effectu acido hydrocyanato ad curationem attribuentis*. Diss. Bonn 1865.

<sup>4)</sup> F. Hoppe - Seyler, *Med.-chem. Untersuchungen* 2. Heft, 258 (1867).

<sup>5)</sup> Lecorché et Meuriot, *Arch. génér. de Méd.* (6) **11**, 529 (1868).

<sup>6)</sup> S. Fleischer, *Archiv f. d. ges. Physiol.* **2**, 432 (1869). — Vgl. M. Segale, *R. Acc. Lincei*, **22**, 76; zit. nach *Zentralbl. f. Bioch. u. Biophysik.* **17**, 638 (1915).

<sup>7)</sup> J. Geppert, *Zeitschr. f. klin. Med.* **15**, 208 (1889).

<sup>8)</sup> E. Fröhner, *Archiv f. wissenschaft. u. prakt. Tierheilk.* **13**, 105 (1887).



denn in solchen Versuchen ist die Dauer der Einwirkung ebenso wichtig wie die Konzentration, und es sind nur wenige genaue Daten hierüber vorhanden<sup>1)</sup>.

Eine Reihe von anderen Zahlen sind in den vorhergehenden Abschnitten gegeben worden.

Fische. Immersion in HCN, 1 in 25 000, tödlich in wenigen Stunden für *Cyprinus Gibelio* [Nunneley<sup>2)</sup>]; KCN, 1 in 2000, tödlich in 10—20 Minuten für verschiedene See-teleostier [Drzewina<sup>3)</sup>]; KCN, 1 in 167 000, tödlich für *Fundulus Heteroclitus* in 1½ bis 5 Stunden [Sollmann<sup>4)</sup>].

Kaulquappen. Immersion in NaCN, 1 : 10 000, während 15 Minuten tödlich [Dontas<sup>5)</sup>]; in KCN, 1 : 100 000, während 2—3 Stunden tödlich [Drzewina und Bohn<sup>6)</sup>]. Lähmung, aber Erholung nach Immersion während 16—33 Minuten in NaCN, 1 : 20 000 bis 1 : 200 000 (Dontas).

Frösche. (*Temporaria*, *Esculenten*) Subcutan: 0,06 mg pro Gramm [Heymans und Masoin<sup>7)</sup>, Meurice<sup>8)</sup>, Dontas<sup>5)</sup>].

Äußere Applikation: Immersion des Frosches [mit Ausnahme des Kopfes in KCN, 1 : 100 000, tödlich in 3—5 Stunden<sup>6)</sup>].

Tauben. Intramuskulär: 0,0015 mg pro Gramm [Meurice<sup>9)</sup>]. Subcutan: 0,00215 mg pro Gramm [Rudolphi<sup>10)</sup>]; 0,0024 g [Meyer<sup>11)</sup>].

Mäuse (weiß). Subcutan: 0,00439 mg pro Gramm [Theben<sup>12)</sup>, Meyer<sup>11)</sup>]; 0,005 mg [Heymans und van de Calseyde<sup>13)</sup>, Hunt<sup>14)</sup>]; 0,0128 mg [Heim<sup>15)</sup>]; 0,003—0,0034 mg [Hunt<sup>16)</sup>]. Intravenös: KCN, 0,0025 mg pro Gramm. (Hunt).

Dasselbe für graue Mäuse (Hunt); Widerstand leicht verringert durch Schilddrüsenfütterung und gewisse Diät<sup>16)</sup>.

Ratten; KCN. Intravenös: 2,5 mg pro Kilo; subcutan: von 10—15 mg pro Kilo nach Konzentration der Lösung usw. (Hunt).

Meerschweinchen. Subcutan: 0,0067—0,0081 mg pro Gramm [Preyer<sup>17)</sup>]; etwa 0,005 mg (Hunt).

Kaninchen. Intravenös: ca. 0,33 mg pro Kilo [Geppert<sup>18)</sup>]; 0,4 mg; gelegentlich 0,3 mg [Heymans und Masoin<sup>19)</sup>]. Subcutan: 3 mg immer tödlich [Hermes<sup>20)</sup>, Lang<sup>21)</sup>, Meurice<sup>22)</sup>, Heymans und van de Calseyde<sup>23)</sup>]; 1,1 mg [Kobert<sup>24)</sup>]; 1,67 mg (?)

<sup>1)</sup> Vgl. aber F. Flury, Zeitschr. f. d. ges. exp. Med. **13**, 1 (1921).

<sup>2)</sup> T. Nunneley, Transact. Prov. Med. and Surg. Assoc. **15**, 1 (1847).

<sup>3)</sup> A. Drzewina, Compt. rend. de la Soc. de Biol. **70**, 777 (1911).

<sup>4)</sup> T. Sollmann, Amer. Journ. of Physiol. **16**, 1 (1906). Für weitere Zahlen in bezug auf Fische siehe S. 737.

<sup>5)</sup> S. Dontas, Archiv f. experim. Pathol. u. Pharmakol. **59**, 430 (1908).

<sup>6)</sup> A. Drzewina et G. Bohn, Compt. rend. de la Soc. de Biol. **72**, 908 (1912); siehe auch Abschn. 3.

<sup>7)</sup> J. F. Heymans et P. Masoin, Arch. de Pharmacodyn. **3**, 77 (1896).

<sup>8)</sup> J. Meurice, Arch. de Pharmacodyn. **7**, 11 (1900).

<sup>9)</sup> J. Meurice, l. c.

<sup>10)</sup> G. Rudolphi, Beitrag zur Kenntnis der Wirkung des Cyankalium. Diss. Kiel 1891.

<sup>11)</sup> W. Meyer, Beitrag zur Kenntnis der Wirkung des Bromcyans. Diss. Kiel 1896.

<sup>12)</sup> A. Theben, Beitrag zur Kenntnis der Wirkung des Cyankalium. Diss. Kiel 1895.

<sup>13)</sup> J. F. Heymans et A. van de Calseyde, Archives intern. de Pharmacodyn. et de Thérap. **9**, 93 (1901).

<sup>14)</sup> R. Hunt, Arch. intern. de Pharmacodyn. et de Thérap. **12**, 447 (1904).

<sup>15)</sup> L. Heim, Münch. med. Wochenschr. **43**, 861 (1896).

<sup>16)</sup> R. Hunt, Journ. of Biol. Chemistry **1**, 33 (1905). The Effects of a Restricted Diet and of Various Diets Upon the Resistance of Animals to Certain Poisons. Bull. 69, Hyg. Lab., Wash., 1910.

<sup>17)</sup> W. Preyer, Archiv f. experim. Pathol. u. Pharmakol. **3**, 381 (1875).

<sup>18)</sup> J. Geppert, Zeitschr. f. klin. Med. **15**, 208 (1889).

<sup>19)</sup> J. F. Heymans et P. Masoin, Arch. de Pharmacodyn. **3**, 359 (1897).

<sup>20)</sup> O. Hermes, Diss. Berlin 1887; zit. nach A. Theben, l. c.

<sup>21)</sup> S. Lang, Archiv f. experim. Pathol. u. Pharmakol. **36**, 75 (1895).

<sup>22)</sup> J. Meurice, l. c.

<sup>23)</sup> J. F. Heymans et A. van de Calseyde, l. c.

<sup>24)</sup> R. Kobert, Über Cyanmethämoglobin und den Nachweis der Blausäure. 1891.

[Meurice<sup>1)</sup>]; 1,88 mg [Theben<sup>2)</sup>, Meyer<sup>3)</sup>]; 2,08 mg [Schlegel<sup>4)</sup>]; 2,47 mg [Preyer<sup>5)</sup>]; 2 mg manchmal tödlich (Hermes); 2 mg—2,5 mg häufig tödlich (Lang).

Theben behauptete, daß wenn keine Vorsichtsmaßregeln getroffen werden, daß die Zunge nach hinten fällt und der Larynx abgeschlossen wird, die Kaninchen von weniger als von der wahrhaft tödlichen Dosis sterben; er schrieb die von Kobert berichtete Kleinheit der tödlichen Dosis dieser Wirkung zu.

Per os: 4 mg [Lang, Kossa<sup>6)</sup>, Antal<sup>7)</sup>, Martin und O'Brien<sup>8)</sup>]; 2 mg tödlich in 33% der Fälle<sup>8)</sup>].

Einatmung: Es würde aus den Versuchen von Wagschal<sup>9)</sup> scheinen, daß Kaninchen widerstandsfähiger gegen HCN-Dämpfe sind, als Katzen; Exponierung an eine Atmosphäre, welche 0,135—0,144 Vol.-Proz. enthält und welche den Tod einer Katze in 18 Minuten verursachte, erzeugt bei Kaninchen nur leichte und vorübergehende Symptome; Exponierung an 0,189% verursachte den Tod in einem Falle in 6 Minuten; in einem anderen Versuch verursachte Exponierung an 0,18% während 15 Minuten keine Symptome.

Igel. Subcutan: etwa 4,8 mg pro Kilo [Noé<sup>10)</sup>]; 5,8 mg [Willberg<sup>11)</sup>].

Katzen. Intravenös: Die „stärksten Katzen“ (Gewicht nicht festgestellt) wurden durch 2 mg HCN getötet; 1 und 1,5 mg töteten häufig [Boehm und Knie<sup>12)</sup>]. Subcutan: 1,1 mg pro Kilo [Kobert<sup>13)</sup>]. Harnack<sup>14)</sup> behauptete, daß eine Katze an 2,16 mg pro Kilo starb.

Hund. Intravenös: (keine vollständigen Zahlen) Gréhan<sup>t)</sup> fand 0,00078 ccm wasserfreies HCN (ca. 0,54 mg) pro Kilo injiziert in 17 Minuten tödlich; auch 0,00094 ccm in 40 Minuten<sup>15)</sup>; auch 0,00084 ccm langsam injiziert<sup>16)</sup>. Subcutan (keine vollständigen Zahlen): 1,7 mg HCN pro Kilo in kleinen Dosen im Laufe von 25 Minuten injiziert tödlich [Plange<sup>17)</sup>]; 1,1 mg pro Kilo [Kobert<sup>13)</sup>]. Per os: 4 mg pro Kilo [Lang<sup>18)</sup>].

Schafe. Per os (keine vollständigen Zahlen): 6,28 mg pro Kilo tödlich [Auld<sup>19)</sup>].

Affen. Subcutan: ca. 3 mg pro Kilo (Hunt).

Mensch (keine befriedigende Zahl über das Gewicht usw.): offenbar ca. 0,5 mg pro Kilo manchmal tödlich.

**Natürlicher Widerstand.** Wedemeyer<sup>20)</sup> behauptete, daß je entwickelter das Rückenmark ist und um so höher die Temperatur und um so dringender das

<sup>1)</sup> J. Meurice, Arch. intern. de Pharmacodyn. et de Thérap. **16**, 469 (1906).

<sup>2)</sup> A. Theben, l. c.

<sup>3)</sup> W. Meyer, l. c.

<sup>4)</sup> G. Schlegel, Über Gewöhnung an Gifte. Diss. Berlin 1892.

<sup>5)</sup> W. Preyer, Archiv f. experim. Pathol. u. Pharmacol. **3**, 381 (1875).

<sup>6)</sup> J. Kossa, Centralbl. f. d. med. Wissensch. **32**, 289 (1894).

<sup>7)</sup> J. Antal, Ungarisches Archiv f. Med. **3**, 117 (1894).

<sup>8)</sup> C. J. Martin and R. A. O'Brien, Proc. Soc. of Chem. Ind. of Victoria **1**, 119 (1901).

— J. L. Jona, Brit. Med. Journ. 1913, **1**, 271.

<sup>9)</sup> F. Wagschal, Quantitative Studien über die Giftigkeit der Blausäuredämpfe. Diss. Würzburg 1903. — K. B. Lehmann, Sitzber. d. phys.-med. Ges. Würzburg, 1903, S. 64; H. Ahlmann, Weitere Untersuch. über die Giftigkeit der Blausäure, Diss. Würzburg, 1905. — Vgl. F. Flury u. W. Heubner, Biochem. Zeitschr. **95**, 249 (1919); H. Fühner, Deutsch. med. Wochenschr. **45**, 847 (1919).

<sup>10)</sup> J. Noé, Arch. intern. de Pharmacodyn. et de Thérap. **12**, 153 (1904).

<sup>11)</sup> E. Harnack, l. c.; Naturwissensch. Wochenschr. **3**, 329 (1893); Deutsche med. Wochenschr. **24**, 745 (1898). A. Strubell, Zentralbl. f. Bakt. u. Parasitenk. I, **53**, 43 (1919); Münch. med. Wochenschr. **56**, 2524 (1909), gelangt (aus wenig überzeugenden Versuchen) zu demselben Schlusse. — M. A. Willberg, Biochem. Zeitschr. **48**, 157 (1913), fand die tödliche Dosis für Igel etwas höher als beim Kaninchen (14 mg KCN pro Kilo gegen 10 mg).

<sup>12)</sup> R. Boehm u. A. Knie, Archiv f. experim. Pathol. u. Pharmacol. **2**, 129 (1874).

<sup>13)</sup> R. Kobert, l. c. 3 mg. NaCN pro Kilo: C. L. Evans, Journ. of Physiol. **53**, 17 (1919).

<sup>14)</sup> E. Harnack, Pharmacaz. Ztg. **37**, 788 (1892).

<sup>15)</sup> N. Gréhan<sup>t)</sup>, Arch. de Physiol. norm. et Pathol. (5) **2**, 133 (1890).

<sup>16)</sup> N. Gréhan<sup>t)</sup>, Compt. rend. de la Soc. de Biol. **41**, 572 (1889); La Tribune Méd. (2) **21**, 491 (1889).

<sup>17)</sup> O. Plange, Über die Wirkung des Cyankaliums auf Art und Größe der Atmung. Diss. Bonn 1887.

<sup>18)</sup> S. Lang, l. c.

<sup>19)</sup> J. S. M. Auld, Journ. of Board of Agriculture **19**, 446 (1912).

<sup>20)</sup> G. L. H. C. Wedemeyer, Physiologische Untersuchungen über das Nervensystem usw. Hannover 1817.

Sauerstoffbedürfnis eines Tieres ist, um so geringer ist sein Widerstand gegen HCN; Preyer<sup>1)</sup> ordnete die Wirbeltiere folgendermaßen in abnehmender Reihenfolge der Empfindlichkeit gegen HCN ein: Vögel, Säugetiere, Reptilien, Amphibien, Fische. Eine genauere Untersuchung würde zweifellos viele Ausnahmen zeigen.

Von den Säugetieren ist oft behauptet worden, daß der Igel (*Erinaceus europaeus*) widerstandsfähig gegen HCN ist<sup>2)</sup>. Von späteren Forschern berichtet Harnack<sup>3)</sup> solch eine natürliche Toleranz gefunden zu haben; Noé<sup>4)</sup> erhielt negative Resultate. Chassevant<sup>5)</sup> vermutete, daß die widersprechenden Angaben über diesen Gegenstand von den Unterschieden in der Geschwindigkeit der Absorption der subcutanen Gewebe herrührt, je nach dem viel oder wenig Fett vorhanden ist [während des Winterschlafs<sup>6)</sup>]. Harnack gab jedoch an, daß der Igel keinen ähnlichen Widerstand gegen Strychnin zeigte.

Es sind widersprechende Behauptungen über den Einfluß des Alters auf den Widerstand der Tiere gegen HCN gemacht worden; befriedigende Tatsachen sind nicht angegeben worden. Preyer<sup>7)</sup> behauptete, daß junge Hunde, Meer-schweinchen und besonders Kaninchen widerstandsfähiger gegen das Gift sind, als erwachsene, und daß Krämpfe entweder fehlen oder weniger deutlich sind. Es gibt einen Verlust des Widerstands, wenn sich Fische und Frösche aus dem Ei entwickeln (siehe Abschnitt III).

Albers<sup>8)</sup> fand, daß der Foetus von Tieren lange leben kann, nachdem die Mutter durch HCN getötet worden ist, und daß HCN weder in der Flüssigkeit des Eies noch im Foetus entdeckt werden konnte, sondern daß er im Blut und im Harn der Mutter gefunden wurde<sup>9)</sup>.

## XVII. Chronische Vergiftung. Gewöhnung.

Die wiederholte Einführung von HCN verursacht bei Tieren chronische Vergiftung, aber diese zeigt nicht oft sehr charakteristische Eigenschaften; sie zeigt manchmal das Bild einer kumulativen Wirkung. Andererseits ist ein gewisser Grad von Toleranz in einigen Fällen beschrieben worden.

Coullon<sup>10)</sup> beobachtete bei einem täglich während 5 Tagen vergifteten Hund nur verminderte Freßlust und vermehrte Schlafsucht; er wurde leicht durch eine etwas größere Dosis getötet. Preyers Resultate waren ähnlich<sup>11)</sup>. Nunneley<sup>12)</sup> exponierte eine Katze jeden Tag einige Minuten lang HCN-Dämpfen in Konzentrationen, welche genügten, um heftige Krämpfe zu verursachen, auf die Gefühllosigkeit folgte. Vollständige und rasche Erholung trat bis nach der 7. Vergiftung ein, wo sie dann in einem halbkomatösen Zustand während mehrerer Stunden blieb; 12 Stunden später konnte sie kaum gehen; 5½ Tage

<sup>1)</sup> W. Preyer, Die Blausäure, II. Teil, 1870.

<sup>2)</sup> Ältere Literatur von Preyer, l. c.; Naturwissensch. Wochenschr. 8, 255 (1893).

<sup>3)</sup> E. Harnack, l. c.

<sup>4)</sup> J. Noé, l. c.

<sup>5)</sup> A. Chassevant, Richets Dictionnaire de Physiol. 4, 642 (1900).

<sup>6)</sup> Coullon (1819) gibt an, daß winterschlafende Tiere verhältnismäßig widerstandsfähig dem HCN gegenüber sind.

<sup>7)</sup> W. Preyer, Die Blausäure, II. Teil, 1870, S. 52. — A. Strubell, Zentralbl. f. Bak. u. Parasitk. I, 53, 43 (1909) gelangt zu demselben Schluß.

<sup>8)</sup> J. F. A. Albers, Sitzungsber. d. niederrhein. Ges. f. Natur- u. Heilkunde zu Bonn 16, 43 (1859).

<sup>9)</sup> Albers spätere Behauptung (l. c. S. 104), daß Mayer gezeigt hat, daß KCN, wenn es langsamer in den Körper eingeführt wird, chemisch im Foetus entdeckt werden kann, scheint auf einem Mißverständnis von Mayers Arbeit — A. C. Mayer, Deutsches Archiv f. Physiol. 3, 485 (1817) — zu beruhen.

<sup>10)</sup> J. J. A. Coullon, Considération médicales sur l'acide prussique. Thèse de Paris 1808.

<sup>11)</sup> W. Preyer, Die Blausäure, II. Teil, 1870, S. 43.

<sup>12)</sup> T. Nunneley, Transact. Prov. Med. and Surg. Assoc. 15, 1 (1847).



nach der letzten Vergiftung war sie fast normal. Sie wurde dann wieder dem Gift ausgesetzt; dies wurde nach 24, dann nach 12 und 7 Stunden wiederholt. Die Symptome entwickelten sich langsamer und waren weniger streng. Nunneley schloß, daß ein gewisser Grad von Toleranz erreicht worden war.

Stark<sup>1)</sup> glaubte, daß er eine Toleranz bei Kaninchen erhielt, aber seine Versuche sind nicht überzeugend. Schlegel<sup>2)</sup> beobachtete progressive Abmagerung bei Kaninchen, welchen täglich oder jeden zweiten Tag einige Wochen lang subcutan zunehmende Dosen von KCN injiziert worden waren; die Tiere starben, wenn die gewöhnliche tödliche Dosis injiziert wurde.

Collins und Martland<sup>3)</sup> machten eine sorgfältige Untersuchung bei chronischer HCN-Vergiftung bei Kaninchen. Es wurden 2 mg KCN Kaninchen jeden zweiten Tag intravenös injiziert. Nach 10—16 Tagen gab es vollständige schlaffe Lähmung beider Hinterbeine, Verlust der Reflexe und Blasen- und Rectuminkontinenz. Das Gefühl war scheinbar normal. Die Vorderbeine wurden auch bald gelähmt. Die Tiere waren hilflos und der Tod trat 24—60 Stunden nach dem Erscheinen der Lähmung ein. Die peripheren Nerven zeigten eine deutliche Degeneration der Markscheide. Schnitte der mittleren und unteren dorsalen Teile des Rückenmarks zeigten deutliche Zerstörung der Vorderhornzellen; die Forscher glauben, daß die Veränderungen von einer Ausdehnung der peripheren multiplen Neuritis herrühren.

Collins und Martland berichten einen Fall von chronischer HCN-Vergiftung beim Menschen, bei welchem die Symptome derart waren, wie sie aus Verletzung erwartet werden müssen, wie sie beim Kaninchen vorkommen; Lähmung der Glieder und Muskelatrophie, aber mit einem gewissen Grad der Erholung und anderer Symptome, welche kaum von einer vorderen Poliomyelitis zu unterscheiden sind.

Eine Anzahl von Fällen von chronischer HCN-Vergiftung sind beim Menschen berichtet worden, besonders in der älteren medizinischen Literatur<sup>4)</sup>; in manchen von diesen wurden lang andauernde Wirkungen ein- oder zweimaliger Einatmung von Dämpfen zugeschrieben<sup>5)</sup>. Bei manchen von diesen hatte wahrscheinlich einen großen Anteil daran die Neurasthenie.

Koritschoner behauptete, daß tuberkulöse Patienten, welche Luft, die bis zu 2 cg HCN auf den Kubikmeter enthielt, während 2 Stunden zweimal jeden Tag einatmeten, rasch eine Toleranz für das Gift erwarben, obgleich er, wie Preyer<sup>6)</sup>, zunehmend empfindlich für dasselbe zu werden schien. Gautier<sup>7)</sup> fand einen allmählichen Verlust der Empfindung des Geruchs von HCN, aber das Gefühl der Zusammenziehung im Halse dauerte fort.

Lyon<sup>8)</sup> beobachtete einen gewissen Grad von erworbener Toleranz gegen HCN bei Seeigelembryonen; die Embryonen, welche in einer schwachen Lösung von HCN gehalten wurden, waren in stände, in zwei- bis dreimal so starken Lösungen zu leben, als Embryonen derselben Kultur, welche im Meerwasser lebten.

Die Angaben über die Symptome bei subakuter Vergiftung sind verschieden: Geppert<sup>9)</sup> fand, daß intravenöse Injektionen, welche jedesmal wiederholt wurden, wenn das Tier zur Norm zurückgekehrt war, weniger schwere Symptome verursachten; Zillessen<sup>10)</sup> (subcutane oder orale Ein-

<sup>1)</sup> E. Stark, Untersuchungen über die Gewöhnung des tierischen Organismus an Gifte und über die Wirkung des Isonitrils. Diss. Erlangen 1887.

<sup>2)</sup> G. Schlegel, Über Gewöhnung an Gifte. Diss. Berlin 1892. — Vgl. C. I. Reed, Journ. Lab. and Clin. Med. 5, 512 (1920). (Hunde: Einatmung.)

<sup>3)</sup> J. Collins and H. S. Martland, Journ. of Nervous and Mental Diseases 35, 417 (1908).

<sup>4)</sup> Koritschoner, Wiener klin. Wochenschr. 4, 48 (1891). — G. Merzbach, Hyg. Rundschau 9, 45 (1899). — G. F. Souwers, Philadelphia Med. Times 8, 345 (1877/78). Siehe aber E. Schmitz, Biochem. Handlexikon 1, 926 (1911).

<sup>5)</sup> F. Scholz, Wiener med. Wochenschr. 16, 1529 (1866). — G. Martius, Ärztl. Intelligenzblatt 19, 135 (1872). — Mittenzweig, Zeitschr. f. Medizinalbeamte 1, 97 (1888). — A. Martin, Friedreichs Blätter f. gerichtl. Med. u. Sanitätspolizei 39, 1 (1888).

<sup>6)</sup> W. Preyer, Archiv f. d. ges. Physiol. 2, 146 (1869).

<sup>7)</sup> A. Gautier, Annales de Chim. et de Phys. (4) 17, 167 (1869).

<sup>8)</sup> E. P. Lyon, Amer. Journ. of Physiol. 7, 56 (1902).

<sup>9)</sup> J. Geppert, Zeitschr. f. klin. Med. 15, 208 (1889).

<sup>10)</sup> H. Zillessen, Zeitschr. f. physiol. Chemie 15, 387 (1891).

führung) fand das Gegenteil. Goodridge und Foster<sup>1)</sup> fanden, daß KCN dreimal am Tage injiziert in der Regel eine Betäubung verursacht.

Heymans und Masoin<sup>2)</sup> bestimmten, in welchen kurzen Intervallen kleine subletale Dosen von KCN Kaninchen injiziert werden können, ohne Symptome oder den Tod zu verursachen: wenn die minimale tödliche Dosis in Teile verteilt wurde und diese im Verlaufe einer Stunde injiziert wurden, folgte der Tod; wenn jedoch die Injektionen der tödlichen Dosis (in Teilen) auf über 1 und 1½ Stunde ausgedehnt wurden, erholte sich das Tier. Die Erholung folgte auf Injektion von 1½ mal der tödlichen Dosis, wenn die Einführung auf über 4½ Stunden ausgedehnt wurde; der Tod trat ein, wenn dieselbe Dosis im Laufe von 3 Stunden eingeführt wurde. Die maximale Dosis, welche in 24 Stunden (in verteilten Dosen) gegeben werden konnte, betrug ungefähr 5 mal die einfache tödliche Dosis.

### Cyanide.

Es ist keine sehr gründliche Untersuchung der Giftigkeit der sehr großen Gruppe der Cyanide seit der ausgedehnten Arbeit von Pelikan gemacht worden<sup>3)</sup>.

Biese<sup>4)</sup> klassifizierte Cyanide und Doppelcyanide in sechs Gruppen zum Zwecke toxikologischer Betrachtung:

1. Einfache Cyanide, von denen manche löslich, andere unlöslich im Wasser sind; die letzteren sind nicht giftig, wenn sie nicht in Berührung mit starken Säuren kommen.
2. Verbindungen von Metallecyaniden und Metalloxyden; diese sind unlöslich und nicht giftig.
3. Doppelte Cyanide, unlöslich oder schwer in Wasser löslich, durch die Verbindung von zwei Cyaniden gebildet (z. B. Silbercyanid und Cadmiumcyanid), nicht giftig.
4. Verbindung der Cyanide mit verschiedenen anderen Salzen, z. B. die löslichen Verbindungen von  $\text{Hg}(\text{CN})_2$  mit Silbernitrat, verschiedenen Chloriden usw., gewöhnlich giftig.
5. Doppelte Cyanide der schweren Metalle mit den Cyaniden von Natrium oder Kalium; diese sind fast alle in Wasser löslich und geben HCN bei Behandlung mit einer verdünnten Säure. Giftig.
6. Eine kleinere Gruppe der letzteren, welche beständig sind (z. B. Eisen- und Kobaltverbindungen) und welche kein HCN bei Behandlung mit einer verdünnten Säure geben. Nicht giftig.

Die einfachen Cyanide, welche in Wasser löslich sind ( $\text{KCN}$ ,  $\text{NaCN}$ ,  $\text{NH}_4\text{CN}$ ,  $\text{Mg}(\text{CN})_2$  usw.) wirken qualitativ und quantitativ wie HCN. Jene, welche in Wasser unlöslich sind, aber leicht in verdünnten Säuren löslich sind, sind giftig, wenn sie per os gegeben werden; so fand Nunneley<sup>5)</sup>, daß die Symptome, welche auf die Einführung von  $\text{AgCN}$  bei Hunden folgen, jene der HCN-Vergiftung sind; aber die Vergiftung war andauernder. Cyanzink, Cyanblei, Cyankupfer haben eine ähnliche Wirkung (Pelikan), während Cyangold, Cyaneisen, Cyanchrom und Cyankobalt unter solchen Umständen nicht giftig sind.

Das Vorhandensein oder Fehlen der Giftigkeit der doppelten Cyanide der schweren Metalle mit den alkalischen Cyaniden hängt von der Leichtigkeit ab, mit welcher HCN aus denselben gebildet wird. So ist seit langem bekannt, daß die Ferro- und Ferricyanide von Kalium und Natrium nicht giftig sind; dasselbe ist der Fall bei ähnlichen Verbindungen von Kobalt und Platin<sup>6)</sup>, insofern wie die HCN-Wirkung in Betracht kommt.

<sup>1)</sup> F. G. Goodridge and N. B. Foster, Arch. of Internal Med. **10**, 585 (1912).

<sup>2)</sup> J. F. Heymans et P. Masoin, Arch. intern. de Pharmacodyn. et de Thérap. **7**, 297 (1900); Bulletin de l'Acad. de Méd. de Belg. (4) **14**, 209 (1900).

<sup>3)</sup> E. Pelikan, Vierteljahrsschr. f. d. prakt. Heilk., Prag **49**, 43 (1856); Beiträge z. gerichtl. Med., Toxikol. u. Pharmakodyn. **1858**, 41.

<sup>4)</sup> H. Biese, Beitrag zur Kenntnis der Wirkung des Kaliummaurocyanids. Inaug.-Diss. Kiel 1897. — Vgl. L. Rénon et R. Mignot, Compt. rend. Soc. de Biologie **80**, 617 (1917):  $\text{CuK}(\text{CN})_2$ .

<sup>5)</sup> T. Nunneley, Transact. Prov. Med. and Surg. Assoc. **15**, 1 (1847).

<sup>6)</sup> Rabuteau, Compt. rend. de la Soc. de Biol. (7) **5**, 268 (1883).

Gewisse doppelte Cyanide (Cyannickelcyanalkalium, Cyanzinkcyanalkalium, Cyansilbercyanalkalium, Kaliumaurocyanid, Quecksilbercyanidecyanalkalium), welche gelegentlich von Pelikan untersucht worden sind, waren der Gegenstand speziellen Studiums von Falek und seinen Schülern<sup>1) 2) 3) 4) 5)</sup>. Die Wirkungen waren in allen Fällen jenen des HCN sehr ähnlich, wobei der Hauptunterschied darin bestand, daß diese Verbindungen eine geringere Tendenz besaßen, Krämpfe zu verursachen, besonders bei Tauben, und der Verlauf der Vergiftung, ob er im Tod oder in Erholung endete, andauernder war.

## Tödliche Dosen (subcutan).

	Taube.	Maus.	Kaninchen.
Cyannickelcyanalkalium $4[\text{Ni}(\text{CN})_2 \cdot 2\text{KCN}] + 7\text{H}_2\text{O}$ (Bille)	11,47 mg, pro K.	0,0115 mg pro G.	6,— mg pro K.
Cyanzinkcyanalkalium $\text{Zn}(\text{CN})_2 \cdot 2\text{KCN}$ (Wehrenpfennig)	10,— „ „ „	0,0089 „ „ „ (0,01 mg; Hunt)	5,1 „ „ „
Cyansilbercyanalkalium $\text{KAg}(\text{CN})_2$ (Wortmann)	10,— „ „ „	0,0098 mg pro G.	9,77 „ „ „
Kaliumaurocyanid $\text{KAu}(\text{CN})_2$ (Biese)	25,2 „ „ „	0,0195 „ „ „	31,66 „ „ „ [ $\text{NaAu}(\text{CN})_2$ intra- venös 15 mg pro K— Bruck und Glück]
Quecksilbercyanidecyanalkalium $\text{Hg}(\text{CN})_2 \cdot 2\text{KCN}$ (Welp)	15,59 „ „ „	0,0109 „ „ „	7,88 mg pro K.

Diese Forscher verglichen auch die Wirkung dieser Verbindungen mit der von KCN und NaCN in Beziehung auf ihren CN-Gehalt; in nur sehr wenigen Fällen hatten sie eine quantitative Wirkung, welche ihrem CN-Gehalt entsprach; in den meisten Fällen waren sie etwas weniger giftig als eine entsprechende Menge HCN, aber in einigen Fällen waren sie giftiger. So war die Wirkung der Silberverbindung auf Mäuse fast doppelt so groß als eine entsprechende Menge HCN. Man könnte annehmen, daß die relativ geringere Wirkung, welche in einer Reihe von Fällen annähernd die Hälfte oder ein Drittel von der des HCN betrug, nur teilweise (die Hälfte oder ein Drittel) von dem CN, welches als HCN abgespalten wird, herrührt; dies würde weder die relativ größere Giftigkeit der Silberverbindung für Mäuse erklären, noch würde es die Tatsache erklären (wie von obigen Forschern gezeigt), daß in den, zur Erzeugung gewisser Symptome relativ notwendigen Mengen (Krampf, Lähmung, Erbrechen, Opisthotonus usw.) es selbst bei denselben Tieren nichts Entsprechendes gibt. Diese Betrachtung führte die obenerwähnten Forscher zu dem Schluß, daß, während die Symptome, welche durch diese Gifte erzeugt werden, jenen von HCN sehr ähnlich sind, diese Gifte trotzdem eine verschiedene Wirkung haben.

Vielleicht können jedoch diese Unterschiede auf Grund von Verschiedenheiten in der Verteilung oder von Verschiedenheiten in der Art und in der Stelle, in welcher der HCN

<sup>1)</sup> E. Bille, Beitrag zur Kenntnis der Wirkung des Cyannickelcyanalkalium. Diss. Kiel 1897.

<sup>2)</sup> P. Wehrenpfennig, Beitrag zur Kenntnis der Wirkung des Cyanzinkcyanalkalium. Diss. Kiel 1897.

<sup>3)</sup> F. Wortmann, Beitrag zur Kenntnis der Wirkung des Cyansilbercyanalkalium. Diss. Kiel 1897.

<sup>4)</sup> H. Biese, Beitrag zur Kenntnis der Wirkung des Kaliumaurocyanid. Diss. Kiel 1897. Kombinierte Au- und CN-Wirkung (vgl. Cyanquecksilber): W. Heubner, Arch. f. experim. Pathol. u. Pharmacol., **56**, 370 (1907); Münch. med. Wochensh. **60**, 357 (1913); Deutsch. med. Wochensh., **39**, 690 (1913); C. Bruck und A. Glück, Münch. med. Wochensh., **60**, 57 (1913).

<sup>5)</sup> F. Welp, Beitrag zur Kenntnis der Wirkung des Quecksilbercyanidecyanalkalium. Diss. Kiel 1898.



gebildet wird, erklärt werden; es kann z. B. sein, daß der HCN von dem  $\text{KAg}(\text{CN})_2$ -Molekül bei der Maus abgespalten wird, hauptsächlich in den mehr vitalen Organen, so daß es hier in größerer Konzentration vorhanden ist, als nach einer entsprechenden Menge von KCN.

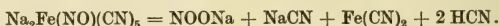
Die Grenze der Toleranz von Sprößlingen von *Lupinus albus* gegen das Ion  $\text{Ag}(\text{CN})_2$  ist 1 g Mol. auf 25 600 l; es ist fast doppelt so giftig als HCN, aber es ist weniger giftig als das Ag-Ion<sup>1)</sup>. Es ist stark antiseptisch<sup>2)</sup>.

Cyanquecksilber.  $\text{Hg}(\text{CN})_2$  erzeugt zwei Formen von Vergiftung bei warmblütigen Tieren<sup>3)</sup>; eine rasche Form, welche von HCN herrührt<sup>4)</sup> und eine langsamere Form, welche vom Quecksilber herrührt<sup>5)</sup>. Wenn die Dosis so groß ist, daß sie eine tödliche Dosis von HCN abgeben kann, rühren die Symptome von diesem her; Dosen, welche eine tödliche Dosis von Quecksilber enthalten, aber eine nicht tödliche Dosis von HCN, verursachen den Tod infolge von Quecksilbervergiftung.

$\text{Hg}(\text{CN})_2$  in genügenden Mengen verursacht den Tod infolge von HCN-Vergiftung, ob es per os<sup>6)</sup>, subcutan<sup>7)</sup> oder intravenös<sup>8)</sup> eingeführt wird.

$\text{Hg}(\text{CN})_2$  dankt seine antisepische Wirkung dem Quecksilber<sup>9)</sup>; seine Wirkung auf Katalase (Hemase) ist auch groß, wenn auch nicht ganz eine Quecksilberwirkung<sup>10)</sup>. Dasselbe ist wahrscheinlich der Fall mit seiner hämolytischen Wirkung<sup>11)</sup>, welche nach Renault und Pagniez<sup>12)</sup> nur ungefähr ein Fünftel so groß ist, wie die von  $\text{HgCl}_2$ .

Nitroprussidnatrium.  $\text{Na}_2\text{Fe}(\text{NO})(\text{CN})_5 + 2 \text{H}_2\text{O}$ . Diese Verbindung ist nach Bahadur<sup>13)</sup> viel giftiger für niedere Lebewesen (Bakterien, Gerstensproßlinge, Diatome, Ostracode usw.) in der Gegenwart von Licht als in der Dunkelheit. Das Wachstum von *B. Pyocyaneus* wurde durch 0,5 bis 1% in der Dunkelheit nicht merklich gehemmt; Diatome, Flagellaten usw. waren nach 23 Stunden in 0,1% in der Dunkelheit lebendig, starben aber in 1½ Stunden im Licht. Bahadur nimmt an, daß im Licht das Molekül folgendermaßen zersetzt wird:



Es hat einen geringen Wert als eine N-Quelle für *Aspergillus*<sup>14)</sup>. 0,1% ist nicht hämolytisch für gewaschene rote Blutkörperchen (Hunt).

Nitroprussidnatrium wird durch Hefe und gewisse Bakterien<sup>15)</sup> auch durch Blut, Milch und Muskel [rasch bei 37°<sup>16)</sup>] bei der Bildung von HCN zersetzt. Es wird im tierischen Körper [durch Enzymwirkung<sup>17)</sup>] zersetzt; der Geruch von HCN kann in der ausgeatmeten Luft und bei Eröffnung der Körper der vergifteten Tiere, entdeckt werden; HCN wurde

<sup>1)</sup> L. Kahlenberg and R. H. True, *Botan. Gazette* **22**, 81 (1892).

<sup>2)</sup> R. Geinitz, *Sitzungsber. u. Abhandl. d. naturforsch. Ges. zu Rostock*, N. F. **4** (1912).

<sup>3)</sup> P. Orfila, *Traité de Toxicologie*. 5. Ed., Vol. I, p. 733 (1852).

<sup>4)</sup> F. Strassmann, *Verhandl. d. X. intern. med. Kongr. Berlin 1890*, Abt. XVII (Gerichtl. Med.), S. 20.

<sup>5)</sup> R. Virchow, *Berl. klin. Wochenschr.* **25**, 1017 (1888).

<sup>6)</sup> Orfila, l. c. — Pelikan, l. c. — C. Bernard, *Leçons sur les effets des substances toxiques et médicamenteuses*. Paris 1857, p. 66 et 103. — Strassmann, l. c.; L. Marengo, *Annali de chim. e di farmacol.* [4] **6**, 172 (1887): 0,06—0,08 g pro Kilo tödlich für Kaninchen per os.

<sup>7)</sup> Tolmatscheff, *Hoppe-Seylers med.-chem. Untersuchungen*, 2. Heft, S. 285 (1867). — Hüne, *Desinfektion* **5**, 168 (1912).

<sup>8)</sup> Pelikan, l. c.

<sup>9)</sup> B. Krönig u. T. Paul, *Zeitschr. f. Hyg.* **25**, 1 (1897). — T. Paul u. B. Krönig, *Zeitschr. f. physikal. Chemie* **21**, 414 (1896).

<sup>10)</sup> G. Senter, *Zeitschr. f. physikal. Chemie* **51**, 673 (1905).

<sup>11)</sup> Tolmatscheff, l. c. — Hüne, l. c.

<sup>12)</sup> J. Renault et P. Pagniez, *Bulletins et Mém. de la Soc. Méd. des Hôp. de Paris* (3) **21**, 151 (1904).

<sup>13)</sup> R. Bahadur, *Bulletin of College of Agriculture, Tokyo* **6**, 177 (1904/05).

<sup>14)</sup> F. Czapek, *Beiträge z. chem. Physiol. u. Pathol.* **3**, 47 (1903).

<sup>15)</sup> Fonzes - Diaconet Carquet, *Bulletin de la Soc. chim. de Paris* (3) **29**, 638 (1903).

<sup>16)</sup> K. Davidsohn, *Versuche über die Wirkung des Nitroprussidnatrium*. Diss. Königsberg 1888. Zit. nach F. Cromme, *Beitrag zur Kenntnis der Wirkung des Nitroprussidnatrium*. Diss. Kiel 1891. Vgl. T. Thunberg, *Skand. Arch. f. Physiol.*, **30**, 332 (1913) Wirkung auf Gasaustausch der Muskeln.

<sup>17)</sup> J. Carquet, *Toxicologie du nitroprussiate de soude*. Thèse de Montpellier 1903.

im Blute gefunden. Es erschien kein Nitroprussidnatrium im Harn, nach dessen Einführung<sup>1)</sup>).

Die Wirkung von Nitroprussidnatrium auf warmblütige Tiere ist wesentlich die des  $\text{HCN}$ <sup>2)3)4)5)6)</sup>; nach Arntz sind die Krämpfe (Kaninchen, Tauben) weniger streng und werden nur durch tödliche oder superlethale Dosen verursacht; die tödliche Periode ist länger. Die Symptome bei Affen waren im wesentlichen die des  $\text{HCN}$ ; es gab keine Krämpfe (Hunt). Die Symptome erschienen langsam bei Fröschen. Das Molekül von Nitroprussidnatrium ist ungefähr 5 mal so giftig als das von  $\text{HCN}$  für die Maus, Kaninchen und Affe, was zeigt, daß alle 5 der  $\text{CN}$ -Gruppe wie  $\text{HCN}$  (abgespalten) wirken; es wird durch  $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$  und andere S-Verbindungen in der Maus in ungefähr demselben Umfange wie  $\text{HCN}$  entgiftet<sup>7)</sup>.

Bei der Taube würde es aus den Zahlen von Cromme und Arntz scheinen, daß das Molekül von Nitroprussidnatrium nur ungefähr doppelt so giftig wie das von  $\text{HCN}$  ist. Arntz nahm an, daß bei der Taube die Substanz nicht nur bei der Bildung von  $\text{HCN}$ , sondern auch bei der von einem unbekannten Produkt, zersetzt wird, dessen Giftigkeit ganz verschieden von der des  $\text{HCN}$  ist. Es kann möglicherweise jedoch auch eine langsamere Zersetzung des Moleküls sein. (Unterschied in den Fermenten?)

Tödliche Dosen. Tauben. Subcutan: 0,012 mg pro Gramm<sup>8)</sup>; 0,01 mg<sup>9)</sup>.

Maus. Subcutan: 0,00947 mg pro Gramm<sup>9)</sup>; 0,009<sup>10)</sup> variiert mit dem Alter usw.; etwas weniger nach Schilddrüsenfütterung (Hunt). Intravenös: 0,0055 mg pro Gramm (Hunt).

Ratte. Subcutan: 10 mg pro Kilo. Intravenös: 8 mg pro Kilo (Hunt).

Meerschweinchen. Subcutan: 0,011 mg pro Gramm (Hunt).

Kaninchen. Subcutan: 4,801 mg pro Kilo<sup>11)</sup>.

Affe. Subcutan: ca. 5,2 mg pro Kilo (Hunt).

### Halogenderivate von Cyan.

Chlorcyan ( $\text{CNCl}$ ). Die Wirkung von  $\text{CNCl}$  ist im wesentlichen die von  $\text{HCN}$ <sup>12)</sup>; der letztere wurde im Blut von Tieren, welche damit vergiftet wurden, gefunden. Luft, welche 0,3%  $\text{CNCl}$  enthielt, war für Kaninchen in 2 Minuten tödlich; er schien etwas Hämolyse intra vitam zu verursachen. Er ist für die Augen sehr reizend. Die Dämpfe von Bromcyan ( $\text{CNBr}$ ) sind auch reizend; subcutan injiziert verursacht es Schmerzen. Die Wirkung auf das Nervensystem, Atmung usw. ist ähnlich<sup>13)</sup>, aber weniger streng als die von  $\text{HCN}$ ; Meyer<sup>14)</sup> schloß, daß der letztere 1,6 bis 3,4 mal giftiger sei für Mäuse und Kaninchen, und 4,6 bis 5,3 mal mehr giftig für Tauben als  $\text{CNBr}$ . Meyer fand die folgenden tödlichen Dosen:

Kaninchen. Subcutan: 20,038 mg pro Kilo (= 5,104 mg  $\text{HCN}$ )

Maus " 39,07 " " " (= 9,95 " " )

Taube " 43,53 " " " (= 11,09 " " )

Die molekulare Giftigkeit von Jodcyan ( $\text{CNI}$ ) (verglichen mit  $\text{HCN}$ ) ist größer als die von  $\text{CNBr}$ , obgleich sie etwas weniger giftig als  $\text{HCN}$  ist; letzterer ist 1,5 mal so giftig für Kaninchen<sup>15)</sup>, 1,28 mal so giftig für Mäuse (Meyer; Hunt) und 2,7 mal so giftig

<sup>1)</sup> K. Davidsohn, l. c.

<sup>2)</sup> L. Hermann, Archiv f. d. ges. Physiol. **39**, 419 (1886).

<sup>3)</sup> K. Davidsohn, l. c.

<sup>4)</sup> F. Cromme, l. c.

<sup>5)</sup> A. Arntz, Beitrag zur Kenntnis der Wirkung des Nitroprussidnatrium. Diss. Kiel 1897.

<sup>6)</sup> Fonzes-Diacon u. Carquet, l. c.

<sup>7)</sup> R. Hunt, Arch. intern. de Pharmacodyn. et de Thérap. **12**, 447 (1904).

<sup>8)</sup> F. Cromme, l. c.

<sup>9)</sup> A. Arntz, l. c.

<sup>10)</sup> R. Hunt, Journ. of Biol. Chemistry **1**, 33 (1905). The Effects of a Restricted Diet and of Various Diets upon the Resistance of Animals to Certain Poisons, Bull. 69, Hyg. Lab., Washington 1910.

<sup>11)</sup> A. Arntz, l. c.

<sup>12)</sup> H. Eulenberg, Die Lehre von den schädlichen und giftigen Gasen. Braunschweig 1865, S. 466. Vgl. M. C. Winternitz, Pathology of War Gas Poisoning, 1920, S. 117. — C. I. Reed, Journ. Pharmacol. exp. ther. **15**, 301 (1920): Tiere werden gegen  $\text{CNCl}$  durch Natriumthiosulfat geschützt.

<sup>13)</sup> Serullas, Poggendorfs Annalen d. Physik u. Chemie **9**, 338 (1827).

<sup>14)</sup> W. Meyer, Beitrag zur Kenntnis der Wirkung des Bromcyans. Diss. Kiel 1896.

<sup>15)</sup> K. Morishima, Arch. intern. de Pharmacodyn. et de Thérap. **7**, 273 (1900).



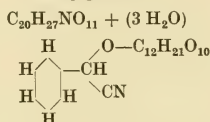


## Nitrilglucoside.

Viele Pflanzen enthalten Glucoside, welche unter gewissen Bedingungen HCN abgeben, aber sie sind noch nicht der Gegenstand sorgfältiger pharmakologischer Untersuchung gewesen. Unter den am besten chemisch untersuchten von diesen Glucosiden sind Amygdalin (siehe unten); Mandelnitrilglycosid (Fischers Glucoside, Amygdonitrilglucoside, Prunasin<sup>1</sup>), Isoamygdalin. Laurocerasin, Prulaurasin und Sambunigrin (Isomere von Prunasin). Dhurrin (welches Paraoxybenzaldehyd in Verbindung mit HCN und ein Molekül von Glucose enthält), Linamarin (Phaseolunatin. Dunstan und Henry), welches Aceton in Verbindung mit HCN und Glucose enthält; Gynocardin, Lotusin, in welchem sich der HCN in Verbindung mit dem Zucker und nicht, wie in den meisten Fällen, mit dem anderen Bestandteil des Moleküls befindet, Pterisamygdalin, Vicianin.

Das einzige von diesen Glucosiden, welches der Gegenstand spezieller pharmakologischer Untersuchung gewesen ist, ist Amygdalin, und dies ist nicht von dem Standpunkt unserer heutigen Kenntnis in bezug auf seine möglichen Spaltungsmethoden und seine Veränderungen im Körper, geschehen.

### Amygdalin.



Wahrscheinlich ein  $\alpha$ - $\beta$ -Diglucosid von Benzaldehydecyanhydrin<sup>2</sup>).

Amygdalin dient ziemlich gut als eine Quelle von Kohlen- und Stickstoff für Aspergillus und viele andere Schimmelpilze<sup>3</sup>), welche es in der Regel in Glucose und Benzaldehydecyanhydrin zu spalten scheint<sup>4</sup>). Das letztere wird in Mandelsäure unter dem Abspalten von Ammoniak verwandelt. In manchen Fällen wird Benzaldehydecyanhydrin in genügenden Mengen gebildet, um den Schimmelpilz zu töten; in anderen Fällen wird es nur in kleinen Mengen erzeugt, welche ihr Wachstum reizen.

Eine Amygdalinlösung (spezifisches Gewicht 1012) hatte keine größere Wirkung auf Kaninchenspermatozoen, als es andere indifferente Substanzen hatten<sup>5</sup>). Eine 0,08proz. Lösung war nicht hämolytisch für gewaschene rote Blutkörperchen von Ochsen.

Amygdalin ist für höhere Tiere nur insofern giftig, als es im Körper bei der Bildung von HCN zersetzt wird. Eine solche Zersetzung wird durch die Wirkung von Enzymen zustandegebracht, welche von außen eingeführt werden, oder welche schon im Körper vorhanden sind (auch in Bakterien?).

<sup>1</sup>) H. E. Armstrong, E. F. Armstrong and E. Horton, Proc. Roy. Soc. London 85 B, 359 (1912).

<sup>2</sup>) S. J. M. Auld, Journ. Chem. Soc., Trans. 93, 1276 (1908).

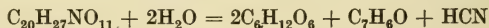
<sup>3</sup>) K. Puriewitsch, Compt. rend. de la Soc. de Biol. (10) 4, 686 (1897); Ber. d. deutsch. botan. Ges. 16, 368 (1898/99). — W. Pfeffer, Pflanzenphysiologie, II. Aufl., Bd. 1, S. 495 (1897). — F. Czapek, Beiträge z. chem. Physiol. u. Pathol. 2, 557 (1902).

<sup>4</sup>) A. Brunstein, Beihefte z. Botan. Centralbl. 10, 1 (1901). — H. Uhlenhaut, Annales Mycologici 9, 567 (1911).

<sup>5</sup>) A. Kölliker, Zeitschr. f. wissenschaft. Zool. 7, 201 (1855/56).

**Verteilung von Amygdalin-spaltenden Enzymen im tierischen Körper.** Der Speichel hat keine<sup>1)2)</sup> oder nur eine sehr geringe<sup>3)</sup> (Bakterien?) Wirkung auf Amygdalin. Pepsin und der Mageninhalt<sup>1)2)4)</sup> sind auch ohne Wirkung; Bakterien aus dem Kaninchenmagen hydrolysierten es jedoch<sup>5)</sup>. Die Behauptungen über die Wirkungen des Pankreassaftes und der Pankreasextrakte auf Amygdalin stimmen nicht gut überein. Kölliker und Müller<sup>6)</sup> schlossen, daß Pankreassaft es wahrscheinlich hydrolysiert. Grisson<sup>7)</sup> dagegen erhielt negative Resultate. Falk<sup>8)</sup> schrieb ihm eine leichte Wirkung zu. Gérard<sup>9)</sup> fand, daß Pankreasextrakte ohne Wirkung sind; Gonnermann<sup>10)</sup> fand Trypsin wirksam. Galle hat keine Wirkung<sup>11)7)</sup>; nach Gérard<sup>12)</sup> hydrolysiert es Extrakt von Pferdeleber; Gonnermann<sup>10)</sup> erhielt negative Resultate mit Extrakten von Pferde-, Hunde- und Fischleber, aber positive Resultate mit Rind- und Kaninchenleber. Kölliker und Müller<sup>6)</sup> fanden, daß Amygdalin in dem oberen Teil des Dünndarms des Kaninchens (Bakterien?) hydrolysiert wird; der Inhalt des Coecum hydrolysiert es auch. Moriggia und Ossi<sup>11)</sup> fanden, daß der Inhalt des Dünndarms von pflanzenfressenden Tieren eine kleine, jene des Dickdarms eine größere Wirkung auf Amygdalin haben; geringe oder keine Wirkung wird beim Hund erhalten: Grisson<sup>13)</sup> behauptete, daß Extrakte vom Dünndarm in Abwesenheit von Bakterien Amygdalin nicht hydrolysieren; Gérard<sup>14)</sup> erhielt positive Resultate (Kaninchen), indem er feststellte, daß der mittlere Teil wirksamer zu sein schien als die unteren Teile. Gonnermann fand, daß der Darminhalt des Kaninchens, aber nicht des Menschen, es hydrolysiert. Fischer und Niebel<sup>15)</sup>, welche sorgfältig losgelöste Schleimhaut des Dünndarms, oder Extrakte davon benutzten, fanden sie beim Pferd und Kaninchen sehr wirksam, aber beim Rind und Schaf unwirksam.

Die Enzyme in den obigen Fällen schienen das Amygdalin nach der Gleichung



zu hydrolysieren.

Es ist noch nicht festgestellt worden, ob eine partielle Hydrolyse [mit der Erzeugung von Fischers Mandelnitrilglykosid, wie sie bei Hefe<sup>16)</sup> und „Emulsin“ vorkommt<sup>17)</sup>] vorkommt.

<sup>1)</sup> A. Moriggia e G. Ossi, Atti della R. Accad. dei Lincei Roma 1876; zit. nach Centralbl. f. d. med. Wissensch. **14**, 589 (1876).

<sup>2)</sup> H. Grisson, Über das Verhalten der Glykoside im Tierkörper. Diss. Rostock 1887. Zit. nach Malys Jahresber. d. Tierchemie **17**, 91 (1887).

<sup>3)</sup> F. Falck, Virchows Archiv **84**, 119 (1881).

<sup>4)</sup> M. Gonnermann, Archiv f. d. ges. Physiol. **113**, 168 (1906).

<sup>5)</sup> E. Gérard, Compt. rend. de la Soc. de Biol. **48**, 44 (1896).

<sup>6)</sup> A. Kölliker, u. H. Müller Verhandl. d. phys.-med. Ges. in Würzburg **6**, 522 (1856).

<sup>7)</sup> H. Grisson, l. c.

<sup>8)</sup> F. Falck, l. c.

<sup>9)</sup> E. Gérard, l. c.

<sup>10)</sup> M. Gonnermann, l. c.

<sup>11)</sup> A. Moriggia u. G. Ossi, l. c.

<sup>12)</sup> E. Gérard, Compt. rend. de la Soc. de Biol. **53**, 99 (1901).

<sup>13)</sup> H. Grisson, l. c.

<sup>14)</sup> E. Gérard, Compt. rend. de la Soc. de Biol. **48**, 44 (1896).

<sup>15)</sup> E. Fischer u. W. Niebel, Sitzungsber. d. kgl. preuß. Akad. d. Wissensch. **1896**, I, 73.

<sup>16)</sup> E. Fischer, Ber. d. deutsch. chem. Ges. **27**, 2985 (1894); **28**, 1508 (1895).

<sup>17)</sup> S. J. M. Auld, Journ. Chem. Soc., Trans. **93**, 1276 (1908). — H. E. Armstrong, E. F. Armstrong and E. Horton, Proc. Roy. Soc. London **80** B, 321 (1908). — G. Bertrand et A. Compton, Compt. rend. de l'Acad. des Sc. **152**, 1518 (1911). — L. Rosenthaler, Biochem. Zeitschr. **50**, 486 (1913).

Nach Giaja<sup>1)</sup> spaltet die Verdauungsflüssigkeit von *Helix pomatia* Amygdalin zuerst in HCN, Benzaldehyd und in eine Biose; diese wird dann in Traubenzucker umgewandelt. Die Verdauungssäfte und Extrakte des Hepato-Pankreas von verschiedenen Land-<sup>2)</sup> und Seemollusken (aber nicht der Cephalopoden) und Extrakte von Seesternen und Seeigeln<sup>3)</sup> hydrolysieren auch Amygdalin. Die Extrakte von vielen anderen Wirbellosen haben eine ähnliche Wirkung<sup>4)</sup>.

Viel weniger ist über die Verteilung von Enzymen im tierischen Körper bekannt, welche Glucoside, analog zum Amygdalin, hydrolysieren. Guignard<sup>5)</sup> behauptete, daß Blutserum von Säugetieren langsam Phaseolunatin hydrolysiert; daß reiner Magensaft ohne Wirkung ist, daß Pankreassaft auch unwirksam ist, wenn er nicht durch die Darmsekretion oder durch Darmextrakte aktiviert wird.

**Wirkungen der Einführung von Amygdalin** (ohne Emulsin). Amygdalin gewissen Mollusken [*Helix pomatia*<sup>6)</sup>], *Aplysia punctata*<sup>7)</sup> verfüttert, verursachte den Tod; der Geruch von HCN wurde im Körper wahrgenommen.

Der Tod wird selten, wenn überhaupt, bei Hunden durch die Einführung von Amygdalin per os, selbst in großen Mengen, herbeigeführt<sup>8)</sup> 9) 10) 11). Es werden jedoch manchmal toxische Symptome erzeugt. So beobachteten Wöhler und Frerichs, in zwei Fällen, Symptome von HCN-Vergiftung, aber Erholung, nachdem sie Hunden 3—5 g Amygdalin gegeben hatten; es war entweder gewöhnliche oder keine Nahrung gegeben worden.

Moriggia und Ossi beschrieben ähnliche Wirkungen; auch Diarrhöe. Die letztere Wirkung wurde besonders von Brissemort bei Versuchen an Katzen und Hunden hervorgehoben; die Faeces hatten den Geruch von Bittermandelöl. Dosen (bis zu 4 g) erzeugten beim Menschen, außer in einem Falle von Aufstoßen<sup>12)</sup>, in einem anderen Ructus nach Blausäure<sup>13)</sup>, keine Symptome.

Moriggia und Ossi<sup>14)</sup> geben an, daß Amygdalin in Dosen von 0,4 bis 0,6 g per os eingeführt, für Kaninchen und Meerschweinchen (Gewicht des Tieres nicht festgelegt) tödlich in 1—2 Stunden sind, Grisson<sup>11)</sup> sagt ebenfalls, daß es für herbivore Tiere tödlich sein kann, indem es durch Fäulnisprozesse im Darm hydrolysiert wird. Auld<sup>15)</sup> fand jedoch, daß 0,35 g Amygdalin und 0,15 g Phaseolunatin Meerschweinchen (ungefähr 675 g) gegeben werden konnten,

<sup>1)</sup> J. Giaja, Etude des Glucosides et des Hydrates de Carbone chez les Mollusques et chez les Crustaces. Thèse de Paris 1909. Zit. nach Compt. rend. de l'Acad. des Sc. **150**, 793 (1910); ibid. **159**, 274 (1914), Compt. rend. de la Soc. de Biol. **71**, 509 (1911).

<sup>2)</sup> H. Bierry et J. Giaja, Compt. rend. de la Soc. de Biol. **61**, 485 (1906).

<sup>3)</sup> J. Giaja, Compt. rend. de la Soc. de Biol. **61**, 486 (1906).

<sup>4)</sup> W. Fischer, Therap. Monatshefte **16**, 619 (1902). — R. Kobert, Archiv f. d. ges. Physiol. **99**, 116 (1903).

<sup>5)</sup> L. Guinard, Compt. rend. de l'Acad. des Sc. **142**, 545 (1906).

<sup>6)</sup> H. Bierry et J. Giaja, Compt. rend. de la Soc. de Biol. **60**, 1038 (1906).

<sup>7)</sup> J. Giaja, Compt. rend. de la Soc. de Biol. **61**, 486 (1906).

<sup>8)</sup> F. Wöhler u. F. Frerichs, Annalen d. Chemie u. Pharmazie **65**, 335 (1848).

<sup>9)</sup> A. Moriggia e G. Ossi, Atti della R. Accad. dei Lincei Roma 1876; zit. nach Centralbl. f. d. med. Wissensch. **14**, 589 (1876).

<sup>10)</sup> A. Brissemort, Compt. rend. de la Soc. de Biol. **60**, 54 (1906).

<sup>11)</sup> H. Grisson, Über das Verhalten der Glykoside im Tierkörper. Diss. Rostock 1887. Zit. nach Malys Jahresber. d. Tierchemie **17**, 91 (1887).

<sup>12)</sup> H. J. Widtmann u. J. Denk, Pharmaz. Centralbl. **4**, 758 (1833).

<sup>13)</sup> Reil, zit. nach A. Husemann, A. Hilger u. T. Husemann, Die Pflanzenstoffe. Bd. **2**, 1020 (1884).

<sup>14)</sup> A. Moriggia u. G. Ossi, l. c.

<sup>15)</sup> S. J. M. Auld, Journ. of Board of Agriculture **19**, 446 (1912). — Journ. Agric. Sci., **5**, 409 (1913).



ohne irgendeine Wirkung zu erzeugen. Kölliker und Müller<sup>1)</sup> fanden, daß die Einführung von großen Mengen von Amygdalin in den Darm, manchmal den Tod bei Kaninchen verursachte. Daß gewöhnlich die Bedingungen für irgendeine ausgedehnte Hydrolyse von Amygdalin und ähnlichen Glykosiden im Darmkanal nicht günstig sind, wird durch die Tatsache gezeigt, daß Pflanzen oder Präparate von Pflanzen, welche solche Glucoside enthalten, in umfangreicher Weise als Nahrung für Tiere verwendet werden.

Fubini<sup>2)</sup> fand, daß die intraperitoneale Injektion von Amygdalin (1 g pro Kilo) in Kaninchen und Meerschweinchen keine Wirkung hat; Roger und Garnier<sup>3)</sup> behaupteten dagegen, daß 0,14—0,25 g pro Kilo, auf diese Weise Kaninchen injiziert, gewöhnlich tödlich waren, oft in nur wenigen Minuten; sie glaubten, daß das amygdalinspaltende Ferment des Dünndarms in die Peritonealhöhle diffundiert.

Es wird nicht berichtet, daß toxische Symptome auf die subcutane<sup>4)</sup> oder intravenöse<sup>5)</sup> <sup>6)</sup> <sup>7)</sup> <sup>3)</sup> Injektion von relativ großen Dosen (0,5 g oder mehr pro Kilo) von Amygdalin in Kaninchen oder Hunden folgen.

**Einführung von Amygdalin mit Emulsin.** Wenn Amygdalin und Emulsin intravenös, subcutan oder intraperitoneal, in bestimmten Dosen, entweder gleichzeitig oder innerhalb kurzer Intervalle dazwischen (siehe unten) injiziert werden; auch wenn Amygdalin per os gegeben, oder in den Darm injiziert wird, und Emulsin subcutan, intravenös oder per rectum gegeben wird, erfolgt der Tod infolge von HCN-Vergiftung. Emulsin per os<sup>8)</sup> oder in verschiedenen Konzentrationen in den Darm<sup>9)</sup> injiziert, hat keine Wirkung auf intravenös oder subcutan eingeführtes Amygdalin.

Die Wirkungen von Amygdalin und Emulsin, wenn sie per os gegeben werden, variieren, wobei der Hauptfaktor der Umfang ist, bis zu welchem die Tätigkeit des Fermentes durch den Magensaft gehemmt oder zerstört wird. Daß in vielen, vielleicht in den meisten Fällen wenn die beiden gleichzeitig genommen werden, die Bedingungen günstig für die Zerlegung sind, wird durch die häufigen Fälle von Vergiftung gezeigt, welche infolge des Essens von bitteren Mandeln und ähnlichen Substanzen erfolgen. Bernard<sup>8)</sup> fand, daß Vergiftung auf die gleichzeitige Einführung von Amygdalin und Emulsin erfolgt; es gab jedoch keine Wirkung, wenn das Emulsin eine halbe Stunde vor dem Amygdalin gegeben wurde (Zerstörung oder Inaktivierung des Emulsins). Lussana<sup>10)</sup> und Martinow<sup>11)</sup> gaben an, daß die Vergiftung, wenn Amygdalin und Emulsin gleichzeitig per os gegeben werden, durch Durchschneidung der Vagi beschleunigt wird; die Wirkung wurde einer Verminderung der Acidität des Magensaftes zugeschrieben. Lussana behauptete, daß die normale niedrige Acidität des Magensaftes von pflanzenfressenden Tieren erklärt, warum diese Tiere besonders empfänglich für solches Gift sind. Martinow fand, daß hungernde Hunde rasch durch Amygdalin und Emulsin vergiftet werden; bei gefütterten Hunden hatten sie keine Wirkung. Die Wirkungen von HCL, von der Stärke des Magensaftes und von andern Verdauungssekreten auf Emulsin, wurden ferner von Falck<sup>12)</sup> und Frouin und Thomas<sup>13)</sup> untersucht.

<sup>1)</sup> A. Kölliker u. H. Müller, l. c.

<sup>2)</sup> S. Fubini, Arch. ital. de Biol. **14**, 435 (1891).

<sup>3)</sup> H. Roger et M. Garnier, Journ. de Physiol. et de Pathol. génér. **11**, 822 (1909).

<sup>4)</sup> A. Moriggia u. G. Ossi, l. c.

<sup>5)</sup> C. Bernard, Leçons sur les substances toxiques et médicamenteuses. 1857, p. 97.  
— Leçons de Pathologie expérimentale. 1872, p. 75.

<sup>6)</sup> C. G. Lehmann, Physiological Chemistry, 2. Ed. 1855, Vol. II, p. 32.

<sup>7)</sup> N. Gréhant, Arch. de Physiol. et Pathol. (5) **2**, 133 (1890).

<sup>8)</sup> C. Bernard, Leçons de Pathologie expérimentale. 1872, p. 75.

<sup>9)</sup> A. Kölliker u. H. Müller, Verhandl. d. phys.-med. Ges. in Würzburg **6**, 522 (1856).

<sup>10)</sup> P. Lussana, Compt. rend. de l'Acad. des Sc. **58**, 324 (1864).

<sup>11)</sup> Martinow, zit. nach Jahresber. üb. d. Leistungen u. Fortschritte in d. ges. Med. **1867**, I, 458.

<sup>12)</sup> F. Falck, Virchows Archiv **84**, 119 (1881).

<sup>13)</sup> A. Frouin et P. Thomas, Compt. rend. de la Soc. de Biol. **60**, 1039 (1906). — Vgl. auch S. H. Collins, Proc. Univ. Durham Philos. Soc. **4**, 99 (1912), zit. nach Journ. chem. Soc. London, **102**, II, 586 (1912).

**Resorption. Verteilung und Ausscheidung von Amygdalin.** Eulenburg<sup>1)</sup> fand Amygdalin im Blute der Vena jugularis  $3\frac{1}{2}$  Minuten nach seiner subcutanen Injektion in das Bein eines Kaninchens, 14 Minuten nach seiner Einführung per os. Die meisten Versuche über die Resorptionsgeschwindigkeit von Amygdalin und die Zeit, während welcher es im Blute oder sonst wo bleibt, sind in Verbindung mit Emulsin gemacht worden, d. h. es wurde der Zeitraum bestimmt, innerhalb von welchem seine Injektion Symptome von HCN-Vergiftung verursachte.

Fubini<sup>2)</sup> fand, daß die intraperitoneale Injektion von Amygdalin, 1 g pro Kilo, den Tod verursacht (Kaninchen), wenn auf sie, innerhalb von 4 Stunden, die intraperitoneale Injektion von Emulsin folgt; es gab keine Wirkung, wenn das Emulsin nach 5 Stunden injiziert wurde. Ähnliche Resultate wurden mit Meerschweinchen und wilden Ratten erhalten; das Emulsin war bei Fröschen wirksam, wenn es innerhalb von 26 bis 28 Stunden injiziert wurde. Diese Resultate werfen jedoch nur geringes Licht auf die Absorptionsgeschwindigkeit des Amygdalins aus der Peritonealhöhle; sie zeigen einfach, daß es bei Säugetieren aus der Wirkungssphäre des Emulsins, innerhalb von 4 bis 5 Stunden, verschwunden war.

Wenn auf eine intravenöse Injektion von Amygdalin eine solche von Emulsin folgt, oder vice versa, kommen typische Symptome von HCN-Vergiftung vor<sup>3)</sup>; ihre Stärke nimmt ab, wenn die Zwischenzeit zwischen den beiden Injektionen verlängert wird. Wenn die Injektionen nahe zusammen sind, erscheinen die Symptome in 1 bis 3 Minuten und der Tod tritt innerhalb 10 Minuten ein<sup>4)</sup><sup>5)</sup>. Bei Tieren, welche gegen Emulsin immunisiert sind, sagt man, daß die Symptome verzögert werden<sup>6)</sup>. Wenn das Amygdalin zuerst injiziert wurde und die Injektion des Emulsins um 2 Stunden verzögert wurde, erfolgten nur leichte Symptome, d. h. daß das Amygdalin aus dem Blut verschwunden war, oder aus der Einflußsphäre des Emulsins innerhalb von 2 Stunden entfernt worden ist<sup>6)</sup>. Wenn das Emulsin zuerst injiziert wurde, verursachte die Injektion von Amygdalin keinen Tod, wenn letztere mehr als eine Stunde später gemacht wurde<sup>7)</sup><sup>8)</sup>.

Es war eine bestimmte Menge von Emulsin notwendig<sup>9)</sup>; für ein Kaninchen von 1500 g betrug sie 0,02 g<sup>7)</sup>. Dies war viel mehr als notwendig war, um eine tödliche Dosis von HCN aus Amygdalin außerhalb des Körpers zu erzeugen. Falck<sup>10)</sup> und Gréhant beobachteten auch, daß Mischungen von Emulsin und Amygdalin, in vitro gemacht, und die man stehen ließ, rasche Wirkungen oder in kleineren Mengen erzeugten, als wenn sie in das Tier injiziert wurden, d. h., daß Einflüsse im Körper sind, welche die Tätigkeit des Emulsins hemmen, obgleich ein anderer Faktor die Ausscheidung oder Entgiftung von einem Teil des gebildeten HCN sein kann.

Wenn eine große Dosis von Emulsin subcutan injiziert wurde, und das Amygdalin innerhalb von 6 Stunden gegeben wurde, trat der Tod ein (Kaninchen), obgleich das Emulsin aus dem Blut in 3 Stunden verschwunden war; es war das Emulsin, welches in den subcutanen Geweben aktiv war, denn wenn Emulsin intravenös injiziert wurde und aus dem Blut verschwunden war, wurde es in der Leber, Pankreas und Milz gefunden, aber an diesen Stellen war es entweder unwirksam oder es war nicht in Berührung mit dem Amygdalin gekommen. Wenn das Emulsin in das Rektum injiziert wurde, verursachte intravenöse Injektion von Amygdalin 20 Minuten später Vergiftung; es gab keine Wirkung mehr, wenn die Injektion eine Stunde später gemacht wurde (Hildebrandt).

Die vorhandenen Zahlen genügen nicht, um Schlüsse über die minimale Menge von Amygdalin, welche den Tod verursacht, zu erlauben; in den meisten obenerwähnten Versuchen scheinen 0,5—1 g pro Kilo injiziert worden zu sein.

<sup>1)</sup> A. Eulenburg, Die hypodermatische Injektion der Arzneimittel. 1865, S. 33.

<sup>2)</sup> S. Fubini, l. c.

<sup>3)</sup> C. Bernard, Leçons sur les substances toxiques et médicamenteuses. 1857, p. 97.

<sup>4)</sup> N. Gréhant, Compt. rend. de l'Acad. des Sc. **109**, 502 (1889); La Tribuna Med. Paris (2) **21**, 491 (1889); Arch. de Physiol. norm. et Pathol. (5) **2**, 133 (1890).

<sup>5)</sup> H. Hildebrandt, Virchows Archiv **131**, 5 (1893).

<sup>6)</sup> N. Gréhant, l. c.

<sup>7)</sup> H. Hildebrandt, l. c.

<sup>8)</sup> A. Kölliker u. H. Müller, l. c.

<sup>9)</sup> C. Bernard, l. c.

<sup>10)</sup> F. Falck, Virchows Archiv **99**, 164 (1885).

Kölliker und Müller fanden jedoch, daß 0,16 g, einem Kaninchen injiziert (Gewicht nicht festgestellt), tödlich war, wenn drei Minuten später Emulsin injiziert wurde; da der Tod erst nach 40 Minuten eintrat, kann dies vielleicht als eine fast minimale tödliche Dosis angesehen werden.

Hildebrandt fand kein Amygdalin im Blut oder Organen drei Stunden nach seiner intravenösen Injektion. Kölliker und Müller fanden es im Harn bald nach seiner Injektion; es verschwand in 1—2 Tagen. Wöhler und Frerichs<sup>1)</sup> fanden es im Harn von Hunden, welchen es per os gegeben war, aber nur in jenen Ausnahmefällen, in welchen es einige Symptome von HCN-Vergiftung verursacht hatte. Grisson<sup>2)</sup> behauptete, daß es unverändert im Harn von Carnivoren ausgeschieden wird, und daß etwas im Harn von Herbivoren auftritt. Ranke<sup>3)</sup> berichtete über Befunde von viel Ameisensäure (teilweise aus dem Traubenzucker?)<sup>4)</sup> im Harn eines Kaninchens nach der Einführung per os von 5 g Amygdalin; Lehmann<sup>5)</sup> bestätigte diese Beobachtung.

## Nitrile.

### 1. Nitrile von gesättigten Fettsäuren.

#### Acetonitril (Methyleyanid, Äthannitril)



Es gibt wenige Angaben über die Wirkungen von Acetonitril auf Enzyme. Warburg und Wiesel<sup>6)</sup> fanden, daß 8% (2 g Mol pro Liter) Acetonitril fast vollkommene Hemmung der Hefepreßsaftgärung verursachte; es erzeugte auch einen deutlichen Niederschlag in der Lösung. Die Gärung durch Acetondauerhefe wurde ähnlich beeinflußt; da die Lipode aus letzterer extrahiert worden sind, wird die hemmende Wirkung nicht durch diese ausgeübt. Gerber<sup>7)</sup> fand, daß Acetonitril eine hemmende Wirkung auf Amylase (von Hefe) hat, welche von einer fällenden Wirkung auf die kolloidale Stärke sowie auf das Enzym herrührt; es hat eine geringe Wirkung auf die Verkäsung der Milch.

Gérard und Leroy<sup>8)</sup> gaben an, daß Extrakte vom Dünndarm allein, oder mit Pankreasextrakten, manchmal Acetonitril in Essigsäure verwandeln. Acetonitril hat eine hemmende Wirkung auf die Oxydationsprozesse in roten Blutkörperchen der Vögel: 2% hatten keine Wirkung<sup>9)</sup>; 3,5% (0,85 g-Mol. pro Liter) verminderten sie um 30—70%<sup>10)</sup>.

Acetonitril scheint für Pflanzen nicht giftig zu sein. Loew<sup>11)</sup> fand, daß es als eine Quelle für Kohlen- und Stickstoff für bestimmte Bakterien dient.

<sup>1)</sup> F. Wöhler u. F. Frerichs, *Annalen d. Chemie u. Pharmazie* **65**, 335 (1848).

<sup>2)</sup> H. Grisson, Über das Verhalten der Glykoside im Tierkörper. Diss. Rostock 1887. Zit. nach *Malys Jahresber. d. Tierchemie* **17**, 91 (1887).

<sup>3)</sup> H. Ranke, *Journ. f. prakt. Chemie* **56**, 1 (1852).

<sup>4)</sup> Vgl. O. Steppuhn u. H. Schellbach, *Zeitschr. f. physiol. Chemie* **80**, 274 (1912).

<sup>5)</sup> C. G. Lehmann, *Physiological Chemistry*, 2. Ed., Vol. 2, p. 132 (1855).

<sup>6)</sup> O. Warburg u. R. Wiesel, *Archiv f. d. ges. Physiol.* **144**, 465 (1912).

<sup>7)</sup> C. Gerber, *Compt. rend. de la Soc. de Biol.* **71**, 45 (1911).

<sup>8)</sup> E. Gérard et J. Leroy, *Journ. de Pharm. et de Chim.* (7) **5**, 329 (1912).

<sup>9)</sup> O. Warburg, *Zeitschr. f. physiol. Chemie* **71**, 479 (1911). H. M. Vernon, *Biochem. Zeitschr.* **51**, 1 (1913) fand, daß eine 1 g-mol.-Lösung (4%) eine eben schädliche Wirkung auf die Indophenoloxydase der Niere hat.

<sup>10)</sup> O. Warburg, *Verhandl. d. Deutsch. Kongr. f. inn. Med.* **28**, 553 (1911).

<sup>11)</sup> O. Loew, *Centralbl. f. Bakt.* **12**, 361 (1892); *Die chemische Energie der lebenden Zellen*, 2. Aufl. Stuttgart 1906, S. 37.



Lutz<sup>1)</sup> beobachtete, daß es als eine Quelle von Stickstoff für bestimmte Algen dient; es dient in sehr geringer Weise als eine Stickstoffquelle für *Aspergillus*, obgleich es nicht giftig ist (0,5%)<sup>2)</sup>. Acetonitril durchdringt Pflanzenzellen (*Hydrocharis*) sehr rasch, so rasch wie Äthyl- und Methylalkohol<sup>3)</sup>.

Overton<sup>4)</sup> beschrieb die Wirkungen von  $\text{CH}_3\text{CN}$  auf Kaulquappen folgendermaßen:

„Das Methylcyanid wirkt dem Äthylalkohol sehr ähnlich, ist aber, wenn man nach Molekülkonzentrationen rechnet, ein etwas schwächeres Narkotikum, indem völlige Unreizbarkeit erst bei  $1\frac{1}{2}$  Gew.-Proz. (0,36 g-Molekel) eintritt. Vor Eintreten der Narkose ist eine gewisse Tendenz zu Krämpfen vorhanden; in 1 Proz. Lösungen leben Kaulquappen tagelang.“

Wirkungen auf höhere Tiere. Acetonitril hat fast keine lokale Wirkung<sup>5)</sup>. Absorption findet rasch aus dem Magen, dem subcutanen und intramuskulären Gewebe und aus den Lungen, statt<sup>9)</sup>.

Veränderung im Körper. Giacosa<sup>6)</sup> beobachtete, daß der Harn von mit Acetonitril vergifteten Hunden eine rote Färbung mit Eisenchlorid gab; er schrieb dies der Gegenwart von Essigsäure zu. Lang<sup>8)</sup> zeigte, daß die rote Farbe von Sulfocyanat herrührt. Spätere Forscher haben Langs Beobachtung bestätigt, daß ein Teil des CN von Acetonitril im Harn von Säugetieren als Sulfocyanat erscheint<sup>9)</sup>, aber nicht in dem von Vögeln<sup>10)</sup>.

Lang und Hunt<sup>11)</sup> fanden im Harn (Hund) 12,6 bis 18,4% des CN, welches als  $\text{CH}_3\text{CN}$  eingeführt worden war, wieder; die Menge wurde durch eine Kohlehydrat-Fettdiät vermindert und durch eine Eiweißdiät erhöht (Hunt); durch Hunger wurde sie vermindert (Kabdebó). 11,8 bis 12,8% wurden als Sulfocyanat aus dem Harn von Ratten wieder gefunden (Hunt). Ein viel größerer Prozentsatz (22,8 bis 50,7) von CN wurde im Harn von Meerschweinchen als Sulfocyanat ausgeschieden. Diät und die Dosis von Nitril scheinen den Prozentsatz zu beeinflussen. Meerschweinchen, welche längere Zeit kleine Mengen von Alkohol mit ihrer Nahrung erhielten, schieden einen größeren Prozentsatz (1,65 bis 1,84 mal so viel) CN als Sulfocyanat aus als es die Kontrolltiere taten; Hunger verminderte den Prozentsatz (Hunt). Alkohol oder Hunger hatten keine Wirkung auf den Prozentsatz des ausgeschiedenen Sulfocyanats, wenn  $\text{NaSCN}$  eingeführt wurde; daher können die oben erwähnten Unterschiede nicht in Unterschieden in der Fähigkeit der Tiere, aus dem Nitril gebildetes Sulfocyanat zu zerstören, herrühren; sie rühren offenbar von einer vermehrten Bildung des Sulfocyanats im Falle der Alkoholmeerschweinchen und von einer verminderten Bildung im Falle der hungernden Meerschweinchen her. Ähnlicherweise ist die große Menge von ausgeschiedenem Sulfocyanat, nach Acetonitril, von dem fleischgefütterten

<sup>1)</sup> L. Lutz, Compt. rend. du Congr. des Soc. savantes de Paris, Section des Sciences 1900, 151.

<sup>2)</sup> Lutz, l. c. — F. Czapek, Beiträge z. chem. Physiol. u. Pathol. **1**, 538 (1902); **2**, 577 (1902) — W. Bremer, Ber. d. deutsch. bot. Ges. **29**, 479 (1911); Zentralbl. f. Bakt. **2**, **49**, 455 (1914).

<sup>3)</sup> E. Overton, Vierteljahrsschr. d. Naturforsch.-Ges. zu Zürich, **40**, 159 (1895); **44**, 88 (1899). Vgl. F. C. Czapek, Über eine Methode zur direkten Bestimmung der Plasmahaut von Pflanzenzellen, Jena, 1911.

<sup>4)</sup> E. Overton, Studien über die Narkose, Jena, 1901, S. 105.

<sup>5)</sup> J. Meurice, Archiv. intern. de Pharmacodyn. et de Thérap. **7**, 11 (1900).

<sup>6)</sup> P. Giacosa, Annali di chimie med.-farm. (4) **1**, 105, (274); **2**, 97; zit. nach Malys Jahresber. d. Tierchemie **15**, 93 (1885).

<sup>7)</sup> P. Giacosa, Zeitschr. f. physiol. Chemie **8**, 95 (1883).

<sup>8)</sup> S. Lang, Archiv f. experim. Pathol. u. Pharmacol. **34**, 247 (1894).

<sup>9)</sup> D. H. De Souza, Journ. of Physiol. **35**, 332 (1906/07). — R. Hunt, Studies in Experim. Alcoholism, Bull. **33**, Hyg. Lab., Washington 1907. — G. Kabdebó, Magyar Orvosi Archivum **8**, 211; zit. nach Malys Jahresber. d. Tierchemie **37**, 401 (1907).

<sup>10)</sup> J. Meurice, l. c. Vgl. aber S. Dezani, Arch. farm. sper. **23**, 245 (1917); Arch. ital. de Biol. **66**, 328 (1917).

<sup>11)</sup> R. Hunt, The Effects of a Restricted Diet and of Various Diets Upon the Resistance of Animals to Certain Poisons. Bull. No. 69, Hyg. Lab., Washington 1910. Vgl. S. Dezani, Arch. farm. sper. **24**, 113 (1917); l. c.

Hunde, verglichen mit dem mit Fett-Kohlenhydrat gefütterten Hunde eine größere Bildung von Sulfocyanat, im letzteren Fall, zuzuschreiben. Eine vermehrte Bildung des Sulfocyanats schließt eine gesteigerte Zerstörung des Acetonitrilmoleküls in sich, und in allen Fällen verursachten Einflüsse (Alkohol-Eiweiß), welche zu einer vermehrten Bildung von Sulfocyanat führten, eine erhöhte Empfindlichkeit der Tiere gegen Acetonitril; während jene Einflüsse (Kohlenhydrat, verminderte Diät), welche eine verminderte Ausscheidung von Sulfocyanat herbeiführten, einen erhöhten Widerstand gegen Acetonitril verursachten<sup>1)</sup>.

Lang glaubte, daß Sulfocyanat im Körper leicht zerstört wird und nahm an, daß möglicherweise alles CN des Nitrils in Sulfocyanat verwandelt wird. Spätere Forscher<sup>2)</sup> fanden jedoch nur eine geringe Zerstörung von Sulfocyanat durch den Körper. Das Schicksal des Teiles von CN von Acetonitril, welches nicht in Sulfocyanat verwandelt wird, ist nicht bestimmt worden<sup>3)</sup>. Es gibt keinen Beweis, daß irgend etwas davon in Acetamid verwandelt wird. Lang fand, daß die Ameisensäure des Harns nach der Einführung von Acetonitril, offenbar infolge der Oxydation der  $\text{CH}_3$ -Gruppe, erhöht wurde.

Die Entdeckung von Lang, daß ein Teil des CN von Acetonitril (und von manchen anderen Nitrilen) im Körper in Sulfocyanat verwandelt wird, zeigt, daß die Nitrile und  $\text{HCN}$  in ihrer Beziehung zu dem tierischen Körper zusammengehören, denn letzterer wird auch teilweise in Sulfocyanat verwandelt; Hermann<sup>4)</sup> und Giacosa<sup>5)</sup> vermuteten, daß die Isonitrile physiologisch analog dem  $\text{HCN}$  wirkten. Das Durchbrechen der Bindung zwischen den C-Atomen von  $\text{CH}_3\text{CN}$ , welches im Körper vorkommt, konnte nicht aus den chemischen Reaktionen der Nitrile in vitro vorausgesagt werden. Die CN-Gruppe im Körper reagiert in derselben Weise wie eine endständige  $\text{COOH}$ -Gruppe, d. h. daß sie abgespalten wird, vorausgesetzt, daß der Rest zu der Fettreihe gehört. Die Oxydation der  $\text{CH}_3$ -Gruppe zu Ameisensäure zeigt, daß Pohls<sup>6)</sup> Ansicht, daß eine  $\text{CH}_3$ -Gruppe mit einem C-Atom vereinigt, nicht zu Ameisensäure oxydiert wird, so modifiziert werden muß, daß sie die Vereinigung der Methylgruppe mit dem C-Atom einer CN-Gruppe in sich schließt.

Viele unoxydierte Schwefelverbindungen haben eine entgiftende Wirkung gegen Acetonitril (Bildung von Sulfocyanat).

Natriumthiosulfat, Kaninchen injiziert, setzte sie in Stand, einer 6,4 mal tödlichen Dosis des Nitrils zu widerstehen<sup>7)</sup>; Mäuse wurden gegen die doppelte tödliche Dosis geschützt<sup>8)</sup>, ähnlich Meerschweinchen. Es gab keine entgiftende Wirkung beim Frosch-(Verbrugge) oder Taube<sup>9)</sup>; das Sulfocyanat, welches aus einer tödlichen Dosis gebildet werden würde, würde für diese Tiere giftiger sein, als das Nitril selbst. Xanthogensaures Kalium beschützt die Mäuse vor 4,3 mal der tödlichen Dosis von Acetonitril (Hunt). Das Verfüttern von Schwefel (ungefähr 10 mg pro Tag während einiger Tage) setzte Mäuse instand, 10 mal der tödlichen Dosis zu widerstehen; die Wirkung von Cystin war weniger, und die von Taurin noch weniger stark<sup>10)</sup>.

$\text{Na}_2\text{SeSO}_3$  subcutan einem Kaninchen kurz vor der Injektion einer tödlichen oder etwas größeren Dosis von Acetonitril injiziert, verzögerte den Tod (von ungefähr

<sup>1)</sup> R. Hunt, l. c.; Proc. Soc. for Experim. Biol. and Med. **3**, 15 (1905).

<sup>2)</sup> L. Pollak, Beiträge z. chem. Physiol. u. Pathol. **2**, 430 (1902). — Hunt, l. c. — Kabdebo, l. c. — S. Dezani l. c.

<sup>3)</sup> Nach neueren Versuchen von Dezani (l. c.) soll 7,7—10,8% unverändert im Harn ausgeschieden werden.

<sup>4)</sup> L. Hermann, Lehrbuch der experimentellen Toxikologie. 1874, S. 298.

<sup>5)</sup> P. Giacosa, Annali di chim. med.-farm. (4) **1**, 105, 274; **2**, 97; zit. nach Malys Jahresber. d. Tierchemie **15**, 93 (1885).

<sup>6)</sup> J. Pohl, Archiv f. experim. Pathol. u. Pharmakol. **31**, 281 (1893).

<sup>7)</sup> R. Verbrugge, Arch. intern. de Pharmacodyn. et de Thérap. **5**, 161 (1899).

<sup>8)</sup> R. Hunt, Arch. intern. de Pharmacodyn. et de Thérap. **12**, 447 (1904).

<sup>9)</sup> J. Meurice, Ibid. **7**, 11 (1900).

<sup>10)</sup> R. Hunt, The Effects of a Restricted Diet and of Various Diets Upon the Resistance of Animals to Certain Poisons. Bull. 69, Hyg. Lab., Washington 1910.

7 Stunden bis zu  $2\frac{1}{2}$  Tagen)<sup>1)</sup>. Meurice schrieb dies dem  $\text{Na}_2\text{SeSO}_3$  zu, welche  $\text{NaSeCN}$  mit einem Teil des  $\text{CH}_3\text{CN}$  bildet, und ihn auf diese Weise entgiftet; später unterlagen die Tiere der Wirkung von  $\text{NaSeCN}$ . Kobaltnitrat hat eine leichte Schutzwirkung (Kaninchen; nicht bei der Taube)<sup>2)</sup>.

**Zentralnervensystem.** Manche Forscher betonen die Ähnlichkeit der Symptome, welche durch  $\text{CH}_3\text{CN}$  erzeugt werden, mit jenen, welche von  $\text{HCN}$  verursacht werden<sup>3)</sup><sup>4)</sup>; andere vergleichen die Wirkungen mit jenen der Narkotica der Fettsäurereihe<sup>5)</sup>. Bei Meerschweinchen, Kaninchen und Hunden verursacht es eine Beschleunigung der Atmung und des Pulses und leichte Erregung, unregelmäßige Atmung und Dyspnoë; Betäubung, Inkoordination, Schlafsucht, Verlust der Reflexe; Muskelzuckungen und leichte Krämpfe; Lähmung und Tod infolge von Atemstillstand. Erbrechen kommt häufig bei Hunden vor. Die Symptome bei Affen waren ähnlich; das Erbrechen dauerte an, es gab fast keine Erregungssymptome (Hunt).

Die obigen Wirkungen sind nicht der Gegenstand sorgfältiger pharmakologischer Untersuchung gewesen.

Die Wirkungen auf den Kreislauf und auf die Atmung sind auch nicht sorgfältig untersucht worden; Lang<sup>6)</sup> behauptete, daß 1 ccm subcutan injiziert, keinen besonderen Einfluß auf den Blutdruck oder auf die Atmung hatte (Kaninchen).

**Stoffwechsel.** Nach Stanischewskis Versuchen (Kaninchen) verursacht Acetonitril verminderten  $\text{O}_2$ -Verbrauch und  $\text{CO}_2$ -Ausscheidung und eine verminderte Fähigkeit des Körpers, Benzol zu Phenol zu oxydieren<sup>7)</sup>. Giacosa<sup>8)</sup> und Stanischewski fanden den Harn von Kaninchen sauer werden; Giacosa fand keine vermehrte Ammoniakausscheidung beim Kaninchen; sie war beim Hund verdoppelt; es gab keine deutliche Steigerung der Harnstoffausscheidung. Kabdebó<sup>9)</sup> fand die N-Ausscheidung von Hunden vermehrt; er schrieb dies der Verminderung der Oxydation zu. Hunt<sup>10)</sup> und Kabdebó fanden eine Verminderung der Sulfate und eine Steigerung in dem unoxydierten Schwefel; In Hunts Versuchen war der Gesamtschwefel nicht sehr verändert, aber der Prozentsatz von unoxydiertem Schwefel stieg häufig von 25 auf 65 oder mehr. Der oxydierte Schwefel verschwand manchmal fast ganz. Diese Veränderungen sind ähnlich, aber größer als die in den Versuchen mit  $\text{HCN}$  berichteten<sup>11)</sup>. Ein Teil dieses gesteigerten neutralen Schwefels war in dem Sulfocyanat enthalten; der Überschuß des neutralen Schwefels (d. h. über dem in dem Sulfocyanat enthaltenen) blieb, nachdem die Sulfate zur Norm zurückgekehrt waren.

<sup>1)</sup> J. Meurice, Arch. intern. de Pharmacodyn. et de Thérap. **16**, 469 (1906).

<sup>2)</sup> J. Meurice, Arch. intern. de Pharmacodyn. et de Thérap. **7**, 11 (1900). — J. F. Heymans, Bulletin de l'Acad. Roy. de Méd. de Belg. (4) **13**, 564 (1899).

<sup>3)</sup> Maximowitsch, St. Petersburg. med. Wochenschr. **2**, 325 (1877).

<sup>4)</sup> E. Fiquet, Arch. intern. de Pharmacodyn. et de Thérap. **7**, 307 (1900). — C. Labussière, Recherches sur l'acetonurie et le coma diabétique. Thèse de Paris 1900.

<sup>5)</sup> E. Pelikan, Beiträge z. gerichtl. Med., Toxikol. u. Pharmakodyn. **1858**, 90; siehe auch P. Giacosa, Annali di chim. med.-farm. (4) **1**, 105, 274; **2**, 97; zit. nach Malys Jahresberichte d. Tierchemie **15**, 93 (1885).

<sup>6)</sup> S. Lang, Archiv f. experim. Pathol. u. Pharmakol. **34**, 247 (1894).

<sup>7)</sup> A. Stanischewski, Diss. St. Petersburg 1907. Zit. nach Malys Jahresber. d. Tierchemie **38**, 553 (1908).

<sup>8)</sup> P. Giacosa, l. c.

<sup>9)</sup> G. Kabdebó, Magyar Orvosi Archivum **8**, 211; zit. nach Malys Jahresber. d. Tierchemie **37**, 401 (1907).

<sup>10)</sup> R. Hunt, Studies in Experim. Alcoholism, Bull. No. 33, Hyg. Lab., Washington, Febr. 1907. Dezani, l. c.

<sup>11)</sup> Vgl. A. N. Richards and G. B. Wallace, Journ. of Biol. Chemistry **4**, 179 (1908). — A. Loewy, C. G. L. Wolf u. E. Oesterberg, Biochem. Zeitschr. **8**, 132 (1908).



**Tödliche Dosen.** Siehe die Tabelle Seite 812—813.

**Einflüsse, welche die giftige Wirkung von Acetonitril ändern.** Die Einflüsse von verschiedenen Schwefelverbindungen, den Widerstand von Tieren gegen Acetonitril zu erhöhen, wurde oben besprochen.

**Schilddrüse<sup>1)</sup>.** Das Verfüttern von Schilddrüse (0,1—2 oder 3 mg täglich) während einiger Tage an Mäuse erhöhte deutlich (2 bis, selten, 30fach) ihren Widerstand gegen Acetonitril; innerhalb von Grenzen ist die Wirkung proportional zu der Menge der gefütterten Schilddrüse und zu dem Prozentsatz von Jod, welchen sie enthält. Jodothylin war in manchen Fällen ungefähr so wirksam, als eine Menge von Schilddrüse, welche eine gleiche Menge von Jod enthielt; verschiedene (käufliche) Präparate von Jodothylin variieren sehr in ihrer Wirksamkeit<sup>2)</sup>.

Die Art und Weise, in welcher die Schilddrüse diese Schutzwirkung ausübt, ist unbekannt; sie ist wahrscheinlich mit den Prozessen verknüpft, durch welche das Acetonitril im Körper mit der Bildung von giftigen Verbindungen (HCN) gespalten wird, denn es übt keine ähnliche Wirkung gegen HCN und einige andere CN-Derivate aus<sup>3)</sup>. Hunt<sup>4)</sup> fand, daß das Blut von einigen Patienten mit Basedowscher Krankheit eine Schutzwirkung gegen Acetonitril ausübt, ähnlich derjenigen, welche von kleinen Dosen von Schilddrüse ausgeübt wird. Ghedini<sup>5)</sup> berichtete, daß er dasselbe und auch unter andern Bedingungen gefunden hat. Trendelenburg<sup>6)</sup> fand in gewissen Fällen, daß Blut von Tieren, welchen die Schilddrüsen (und gewöhnlich auch die Nebenschilddrüsen) entfernt worden sind, dieselbe Reaktion gibt; die Erklärung von Hunts Resultaten bietet Schwierigkeiten<sup>7)</sup>.

Gewisse andere Drüsen (Vorsteherdrüse, Hoden, Brustdrüse und Ovarien) verursachten einen ähnlichen gesteigerten Widerstand gegen Acetonitril, aber es waren sehr viel größere Mengen (50—300 mal soviel) notwendig und der erreichte Widerstandsgrad war gewöhnlich geringer.

Kleine Dosen von Schilddrüse, Ratten und Meerschweinchen verfüttert, setzen den Widerstand dieser Tiere gegen Acetonitril herab; wenn man z. B. Ratten täglich während mehrerer Tage 2—3 mg Schilddrüse gab, starben sie an einem Sechstel der Dosis von Nitril, welches für die Kontrolltiere tödlich war. Der Mechanismus dieser Wirkung ist, wie der des Schutzes bei Mäusen, unbekannt; sehr wahrscheinlich ist er auf irgendeine Weise mit einer gesteigerten Spaltung des Acetonitrils verknüpft, wodurch eine größere Menge von HCN gebildet wird.

<sup>1)</sup> Siehe die verschiedenen Angaben auf den vorhergehenden Seiten von Hunt, und Hunt und Seidell; auch P. Trendelenburg, *Biochem. Zeitschr.* **29**, 396 (1910). — Kendall's Thyroxin ist weniger wirksam wie Schilddrüse mit einer entsprechenden Jodmenge.

<sup>2)</sup> R. Hunt and A. Seidell, *Journ. of Pharmacol. and Experim. Therap.* **2**, 15 (1910).

<sup>3)</sup> R. Hunt, *Journ. of Biol. Chemistry* **1**, 33 (1905).

<sup>4)</sup> R. Hunt, *Journ. Amer. Med. Assoc.* **49**, 204 (1907). — R. Hunt u. A. Seidell, l. c.

<sup>5)</sup> G. Ghedini, *Wiener klin. Wochenschr.* **24**, 736 (1911).

<sup>6)</sup> P. Trendelenburg, *Biochem. Zeitschr.* **29**, 396 (1910). — Vgl. H. O. Lussky, *Amer. Journ. of Physiol.*, **30**, 63 (1912). Gewöhnlich zeigten thyreodektomierte Tiere keine Veränderung in ihrer Resistenz gegen Acetonitril (Hunt 1907, Lussky 1912); unter anderen Bedingungen, wenn z. B. die Schilddrüsentätigkeit durch Jod oder gewissen Diäten erhöht ist, zeigen die thyreodektomierten Tiere ganz bedeutende Veränderungen in ihrer Resistenz gegen dieses Gift (Hunt, 1907, 1911).

<sup>7)</sup> Siehe R. Hunt, *Journ. Amer. Med. Assoc.* **57**, 1032 (1911). — *Amer. Journ. Physiol.* **63**, 257 (1923).

**Jodverbindungen.** Jodkalium und viele organische Jod-Verbindungen erhöhen oft den Widerstand gegen Acetonitril, wenn sie Mäusen verfüttert werden<sup>1)</sup>. Die Wirkung von diesen Verbindungen unterscheidet sich von der der Schilddrüse in mehreren wichtigen Einzelheiten; Hunt und Seidell schlossen, daß diese Wirkung von Jod wenigstens in einem größeren Umfange von seiner Fähigkeit abhängt, die Schilddrüse mit Jod zu versorgen oder letztere auf irgendeine Weise zu reizen; die Einführung von Jod bei bestimmter Diät hatte keine Wirkung; andere Kostformen scheinen die Schilddrüse so zu verändern, daß sie imstande ist, sich mit dem Jod zu verbinden.

Die Einführung von Jodverbindungen mit bestimmter Kost vermindert bei Meerschweinchen und Ratten ihren Widerstand gegen Acetonitril, indem sie in dieser Hinsicht eine analoge Wirkung zu der Einführung von Schilddrüse haben; die Jodverbindungen haben einen viel kleineren Einfluß bei thyroidektomierten Tieren<sup>2)</sup>.

Die Diät hat einen starken Einfluß auf den Widerstand der Tiere (besonders Mäuse) gegen Acetonitril<sup>3)</sup>; der Widerstand bei manchen Diäten war 30 mal so groß wie bei anderen. Daß die Schilddrüse an diesen Wirkungen teilweise beteiligt ist, wird durch die Tatsache<sup>5)</sup> gezeigt, daß ihre Entfernung sie großenteils, aber nicht ganz vernichtet, und auch durch die Tatsache, daß die Schilddrüsen von Mäusen, welche mit bestimmter Kost gefüttert wurden, weit wirksamer sind, wenn sie entfernt und an andere Mäuse verfüttert werden, indem sie die letzteren gegen Acetonitril schützten, mehr als diejenigen von Mäusen, welche mit anderer Nahrung gefüttert worden waren; und auch durch die Tatsache (siehe oben), daß gewisse Kostformen besondere Beziehungen zu den Wirkungen haben, welche durch das Verfüttern von Jodverbindung erzeugt werden.

Die Unterschiede in den Wirkungen von verschiedener Nahrung auf den Widerstand gegen Acetonitril können nicht durch ihren relativen Gehalt an Eiweiß, Fett, Kohlehydrat oder Lecithin erklärt werden, oder von den Unterschieden in ihrem Jodgehalt. Es scheinen jedoch einige Beziehungen zwischen jenen Bestandteilen der Nahrung (heute unbekannt) zu bestehen, welche das Wachstum und die Reproduktion und die Empfindlichkeit gegen Acetonitril begünstigen; d. h. daß jene Nahrungsmittel, welche das Wachstum und die Reproduktion begünstigen (sowie Eigelb und Milch) einen verminderten Widerstand verursachen, während jene Nahrungsmittel, welche, obgleich sie genügen, um das Leben zu erhalten, aber bei welchen die Mäuse weder wuchsen noch reproduzierten, stark den Widerstand gegen dieses Gift erhöhten.

Alkohol (siehe oben) erhöht die Menge des ausgeschiedenen Sulfocyanats nach der Einführung von Acetonitril. Tiere, welche kleine Dosen von Alkohol eine Zeitlang erhalten haben, sind weniger widerstandsfähig gegen Nitril. Die zur Erklärung hierfür vorgebrachte Hypothese<sup>6)</sup> war, daß im Laufe des Erwerbens von Toleranz für Alkohol der Körper zunehmend instand gesetzt wurde, den Alkohol zu oxydieren, und daß sich diese Fähigkeit auf die Methyl-

<sup>1)</sup> Siehe besonders R. Hunt and A. Seidell, *Journ. of Pharmacol. and Experim. Therap.* **2**, 15 (1910). — Vgl. O. Wuth, *Biochem. Zeitschr.* **116**, 237 (1921), Wirkung einiger Amine.

<sup>2)</sup> R. Hunt, *Journ. Amer. Med. Assoc.* **49**, 1323 (1907).

<sup>3)</sup> R. Hunt, *The Effects of a Restricted Diet and of Various Diets Upon the Resistance of Animals to Certain Poisons.* Bull. No. 69, Hyg. Lab., Washington 1910.

<sup>4)</sup> R. Hunt, *Journ. Amer. Med. Assoc.* **57**, 1032 (1911). — *Amer. Journ. Physiol.* **63**, 257 (1923).

<sup>5)</sup> R. Hunt, l. c.

<sup>6)</sup> R. Hunt, *Studies in Experim. Alcoholism*, Bull. No. 33, Hyg. Lab., Washington 1907.

gruppe des Acetonitrils ausdehnte; es wurde angenommen, daß auf diese Weise das Acetonitrilmolekül rascher oder vollständiger mit einer rascheren oder vollständigeren Bildung von HCN gespalten werden kann. Amylalkohol und Chloralhydrat verursachten eine Verminderung des Widerstandes; Äthylalkohol vermindert den Widerstand von Mäusen gegen HCN oder Nitroprussidnatrium nicht.

Hunger (siehe oben) verursachte eine verminderte Ausscheidung von Sulfoeyanat nach der Einführung von Acetonitril; er<sup>1)</sup> erhöhte (bis zu 3 mal) den Widerstand der Tiere gegen Acetonitril; es wurde angenommen, daß der Hunger zu einer Verminderung jener Stoffwechselprozesse führt, durch welche das Acetonitril im Körper bei der Bildung von HCN gespalten wird.

Die tödliche Dosis von Acetonitril, sowohl bei Mäusen wie bei Meerschweinchen, variiert mit der Jahreszeit<sup>2)</sup>. Mäuse waren am wenigsten widerstandsfähig im Juli oder August; der Widerstand nahm langsam bis Dezember oder Januar zu. Meerschweinchen waren am widerstandsfähigsten im Juli oder August, und am wenigsten um den Januar herum. Diese Unterschiede können von den Wirkungen der Temperatur oder von Unterschieden im Alter der Tiere herrühren (indem diese ein gegebenes Gewicht leichter im Sommer als im Winter erreichen); aber es ist auffallend, daß die beiden Tierklassen genau in entgegengesetzter Weise beeinflußt werden sollten. Eine andere Möglichkeit ist, daß diese jahreszeitlichen Veränderungen die Folgen von jahreszeitlichen Veränderungen in der Tätigkeit der Schilddrüse (und vielleicht von andern Drüsen) sind. Wenn man annehmen würde, daß die Schilddrüse in beiden Fällen die größte Tätigkeit im Winter und die geringste im Sommer aufweist, dann könnten die Resultate diesem zugeschrieben werden; denn wie oben gezeigt wurde, verursachte eine tätige Schilddrüse einen höheren Grad von Widerstand bei Mäusen und einen geringeren Grad bei Meerschweinchen. Sehr interessant in diesem Zusammenhang sind die Resultate von Seidell und Fenger<sup>3)</sup>, welche zeigen, daß die Schilddrüsen vom Schwein, Rind und Schaf den höchsten Prozentsatz von Jod im Herbst enthalten und den niedrigsten Prozentsatz im Frühling. Von Mäusen desselben Wurfs (4 Monate alt) zeigten sich die weiblichen fast zweimal so resistent gegen Acetonitril als die männlichen; die letzteren waren bedeutend größer wie die weiblichen.

**Chronische Vergiftung. Toleranz.** Es sind wenige Angaben hierüber vorhanden, aber sicherlich besteht keine kumulative Wirkung nach nicht tödlichen Dosen; wenn die Toleranz hergestellt ist, hat sie einen niederen Grad.  $\frac{3}{5}$  der tödlichen Dosis wurde täglich während 7 Tagen einer Maus injiziert; sie überlebte dann annähernd die tödliche Dosis. Eine andere Maus erhielt  $\frac{3}{5}$  der tödlichen Dosis täglich während 17 Tagen; es gab etwas Gewichtsverlust (16%) und die Maus starb nach der 18. Injektion (Hunt).

Derivate des Acetonitrils. Aminoacetonitril ( $\text{NH}_2\text{CH}_2\cdot\text{CN}$ ): tödliche Dosis (als Sulfat) für Mäuse 2,5 mg pro Gramm. Natriumthiosulfat, Thialdin und Karbothialdin haben wenig, Schilddrüsenfütterung keine Schutzwirkung gegen dasselbe (Hunt). Diäthylaminoacetonitril<sup>4)</sup> ( $\text{C}_2\text{H}_5$ )<sub>2</sub>N ·  $\text{CH}_2\cdot\text{CN}$ ; tödliche Dosis (als salzsaures Salz) für Mäuse 0,031 mg pro Gramm. Natriumthiosulfat schützte gegen 5, Thialdin gegen 3, Karbothialdin gegen 1,3 und Xanthogensaures Kalium gegen 1,8 mal die tödliche Dosis. Schilddrüsenfütterung schien den Widerstand zu vermindern (Hunt). Die tödliche Dosis von Diäthylaminoacetonitriljodmethylat ( $\text{C}_2\text{H}_5$ )<sub>2</sub>N · ( $\text{CH}_2\text{I}$ ) ·  $\text{CH}_2\cdot\text{CN}$  für Mäuse war 0,25 mg pro Gramm. Natriumthiosulfat hatte keine, gewisse andere Schwefelverbindungen (und Alkohol) eine leichte entgiftende Wirkung. Die tödliche Dosis von Phenylaminoacetonitril ( $\text{C}_6\text{H}_5\text{NH}\cdot\text{CH}_2\cdot\text{CN}$ ) für Mäuse war 0,055 mg pro Gramm.  $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$  und andere Schwefelverbindungen zeigten keine Wirkung. Die tödliche Dosis des Nitrils der  $\alpha$ -Amino- $\alpha$ -phenyl-essigsäure [als salzsaures Salz ( $\text{C}_6\text{H}_5\cdot\text{CH}(\text{NH}_2)\text{CN}\cdot\text{HCl}$ ) für Mäuse

<sup>1)</sup> R. Hunt, l. c.

<sup>2)</sup> R. Hunt, l. c. — R. Hunt and A. Seidell, Studies on Thyroid. Bull. No. 47, Hyg. Lab., Washington 1908.

<sup>3)</sup> A. Seidell and F. Fenger, Journ. of Biol. Chemistry **13**, 517 (1913); Bull. No. 96, Hyg. Lab., Washington, 1914. — H. N. Martin (Brit. and Colon. Druggist, **64**, 86 (1913) erhielt ähnliche Resultate in England.

<sup>4)</sup> R. Hunt, Arch. intern. de Pharmacodyn. et de Thérap. **12**, 447 (1904).



war 0,28 mg pro Gramm; Schilddrüsenfütterung hatte keine entgiftende Wirkung. Die tödliche Dosis von o-Tolylaminoacetonitril  $[\text{C}_6\text{H}_5(\text{CH}_3)\text{NH} \cdot \text{CH}_2 \cdot \text{CN}]$  für Mäuse war 0,091 mg pro Gramm; die für die Metaverbindungen 0,1 mg. Schwefelverbindungen hatten keine Wirkung. Die tödliche Dosis von Piperidoacetonitril  $(\text{C}_5\text{H}_{10}\text{N} \cdot \text{CH}_2 \cdot \text{CN})$  für Mäuse war 0,058 mg pro Gramm; Natriumthiosulfat schützte gegen 1,7, Thialdin 3,1, Carbothialdin 2,4 mal die tödliche Dosis. Die tödliche Dosis des Nitriloacetonitrils  $\text{N}(\text{H}_2 \cdot \text{CN})_3$  für Mäuse war 0,037 mg pro Gramm; Schilddrüsenfütterung war ohne Einfluß (Hunt). Tödliche Dosis des Methylen-amino-acetonitrils (Maus) subcutan eingespritzt war 0,5 mg pro Gramm (Hunt).

## Propionitril.

(Aethylecyanid, Propannitril.)



Propionitril (0,73 g-Mol. pro Liter; 4%) reduzierte die Gärung von Zucker durch lebende Hefezellen um ungefähr 50%<sup>1)</sup>; eine solche Konzentration hemmte fast vollständig die Gärung von Acetondauerhefe<sup>2)</sup>. Es war wirksamer in der Hemmung von Hefepreßsaftgärung als Acetonitril<sup>2)</sup>. Eine 2proz. (0,36 g-Mol. pro Liter) Lösung reduzierte den  $\text{O}_2$ -Verbrauch von roten Blutkörperchen von Vögeln um 30—70%<sup>3)</sup>.

Propionitril kann als eine Stickstoffquelle für gewisse Algen dienen<sup>4)</sup>. Es ist eine minderwertige Stickstoffquelle für *Aspergillus niger*<sup>5)</sup>; aber es ist nicht giftig für diese Pflanzen in einer Konzentration von 0,5%<sup>4)</sup>. Es wird durch Erbsensproßlinge nicht assimiliert<sup>6)</sup>. Propionitril durchdringt leicht Pflanzenzellen, wie durch das Fehlen von Plasmolyse gezeigt wird<sup>7)</sup>.

Nach Ranc und Nantet<sup>8)</sup> hämolysiert es (0,43—4,33%) die roten Blutkörperchen des Pferdes.

Propionitril wird von dem Magen, dem subcutanen Gewebe und den Lungen resorbiert<sup>9)</sup><sup>10)</sup>. Giacosa<sup>11)</sup> behauptete, daß etwas von dem Nitril durch die Lungen ausgeschieden wird, und ein anderer Teil in Propionsäure verwandelt, und langsam im Harn ausgeschieden wird. Der letztere Schluß wurde hauptsächlich auf das Erscheinen einer roten Farbe begründet, wenn Eisenchlorid zugesetzt wurde. Lang<sup>12)</sup> zeigte, daß dies, wie im Falle von HCN und Acetonitril, vom Sulfocyanat herrührt. Das Schicksal des übrigen Moleküls ist nicht bekannt; Lang fand keine Steigerung der Ameisensäure im Harn.

Die Injektion von Natriumthiosulfat befähigte Kaninchen, der  $2\frac{1}{2}$ -fachen tödlichen Dosis von Propionitril zu widerstehen; sie brachte die Symptome von bereits vergifteten Tieren rasch zum verschwinden<sup>13)</sup>. Es hat keine antagonistische Wirkung beim Frosch<sup>13)</sup> oder der Taube<sup>14)</sup>.

<sup>1)</sup> A. Dorner, Zeitschr. f. physiol. Chemie **81**, 99 (1912).

<sup>2)</sup> O. Warburg u. R. Wiesel, Archiv f. d. ges. Physiol. **144**, 465 (1912).

<sup>3)</sup> O. Warburg, Verhandl. d. deutsch. Kongr. f. inn. Med. **28**, 553 (1911); Münch. med. Wochenschr. **58**, 289 (1911); **59**, 2550 (1912).

<sup>4)</sup> L. Lutz, Compt. rend. du Congr. des Soc. savantes de Paris, Section des Sciences **1900**, 151.

<sup>5)</sup> F. Czapek, Beiträge z. chem. Physiol. u. Pathol. **1**, 538 (1902); **2**, 557 (1902).

<sup>6)</sup> H.B. Hutchinson u. N. H. J. Miller, Centralbl. f. Bakt. u. Parasitenk., II. Abt., **30**, 513 (1911).

<sup>7)</sup> E. Overton, Vierteljahrsschr. d. naturf. Ges. in Zürich **40**, 159 (1895).

<sup>8)</sup> A. Ranc et A. Nantet, Compt. rend. de la Soc. de Biol. **66**, 121 (1909).

<sup>9)</sup> J. Turnbull, Assoc. Med. Journ. (N. S.) **3**, 69 (1855).

<sup>10)</sup> P. Giacosa, Annali di chim. med.-farm. (4) **1**, 105, 274; **2**, 97; zit. nach Malays Jahresber. d. Tierchemie **15**, 93 (1885).

<sup>11)</sup> P. Giacosa, Zeitschr. f. physiol. Chemie **8**, 95 (1883).

<sup>12)</sup> S. Lang, Archiv f. experim. Pathol. u. Pharmacol. **34**, 247 (1894).

<sup>13)</sup> R. Verbrugge, Arch. intern. de Pharmacodyn. et de Thérap. **5**, 161 (1899).

<sup>14)</sup> J. Meurice, Arch. intern. de Pharmacodyn. et de Thérap. **7**, 11 (1900).

Die von Propionitril erzeugten Wirkungen auf das Zentralnervensystem werden von den meisten Forschern mit jenen von HCN verglichen<sup>1)2)3)4)</sup>, außer daß in der Regel die Krämpfe weniger deutlich sind und die Wirkungen langsamer erzeugt werden<sup>5)</sup>. Bei Säugetieren gibt es eine Beschleunigung der Atmung, auf welche Dyspnöe folgt; bei Hunden dauert das Erbrechen an, es gibt häufig tetanische Krämpfe, manchmal Opisthotonus; aber Betäubung und paralytische Symptome sind vorherrschend. Nach Sternheim kommen deutliche Krämpfe nur nach tödlichen Dosen vor (Kaninchen), während sie bei HCN mit  $\frac{1}{2}$  der tödlichen Dosis vorkommt. Der Tod tritt infolge von Atemlähmung ein. Die Symptome entwickeln sich langsam und der Tod tritt gewöhnlich erst nach einigen Stunden ein (selbst nach der intravenösen Injektion von 3mal der tödlichen Dosis) (Lapique). Der Geruch von HCN wurde in der Lungenhöhle von Kaninchen, welche mit Propionitril getötet wurden, bemerkt (Hunt).

Die Symptome bei Affen (*Macacus Rhesus*) bestanden in Speichelfluß, Erbrechen (weniger häufig als mit Acetonitril), Betäubung, rascher, dann heftiger und dyspnoischer Atmung; im Fehlen, auf schmerzhaft Reize zu reagieren, obgleich Reaktion auf Geräusche vorhanden war; vollständige Lähmung, aber Bestehenbleiben des Cornealreflexes; die Atmung wurde zunehmend langsamer und der Tod trat infolge von Atemstillstand ein. Krämpfe und krampfartige Bewegungen fehlten (Hunt).

Bei Fröschen wurden unregelmäßige Atmung, Lähmung und fibrilläre Kontraktionen beobachtet (Verbrugge). Bei Tauben (welche sehr widerstandsfähig sind) fand sich ein Zustand von Lähmung, und vielleicht von Narkose, als vorherrschendes Symptom<sup>6)7)</sup>; nur mit einer annähernd tödlichen Dosis erschienen deutliche krampfartige Bewegungen. 8,9% der tödlichen Dosis verursachten Erbrechen; mit etwas größeren Dosen war es sehr beständig<sup>8)</sup>.

Turnbull fand, daß das Herz eine kurze Zeitlang nach Hemmung der Atmung fortfuhr zu schlagen; Maximowitsch und Sternheim lenkten die Aufmerksamkeit auf die deutliche Erweiterung der Ohrgefäße beim Kaninchen; Lang fand, daß Dosen, welche Krämpfe erzeugen, keine Wirkung auf den Blutdruck haben außer einer leichten Steigerung während der Krämpfe. Die Wirkungen auf die Atmung wurden durch Durchschneidung der Vagi nicht verändert (Maximowitsch).

Stanischewski<sup>8)</sup> berichtete dieselben Veränderungen beim Gasstoffwechsel (Kaninchen) nach Propionitril wie nach Acetonitril: Eine Verminderung des  $O_2$ -Verbrauchs und der  $CO_2$ -Ausscheidung. Verbrugge fand, daß die Temperatur von Kaninchen um 4 bis 4,5° in 1 bis 1½ Stunden nach Dosen von Propionitril, welche etwas höher sind als die tödliche (aber von welchen die Tiere sich nach der Injektion von Natriumthiosulfat erholten) fiel; Sternheim beobachtete einen ähnlichen Temperaturfall bei Tauben. Die Diät beeinflußt die Empfindlichkeit der Mäuse gegen Propionitril in einer ihrer Wirkungen auf Acetonitril analogen Weise: Nahrungsmittel, welche für das Wachstum günstige Bestandteile (Eigelb und Milch) enthalten, erhöhen die Empfindlichkeit; andere Nahrungsmittel (Leber, Hafer) setzen die Empfindlichkeit herab<sup>9)</sup>. Schilddrüsenfütterung schützt gegen die dreifache tödliche Dosis. Jodverbindungen hatten eine gewisse Wirkung, den Widerstand zu erhöhen.

Tödliche Dosen: Siehe S. 812—813.

Die tödliche Dosis von  $\alpha$ -Diäthylaminopropionsäurenitril ( $CH_3 \cdot CH \cdot N(C_2H_5)_2 \cdot CN$ ) für Mäuse war 0,022 mg pro Gramm; das Molekül war isotoxisch mit dem von HCN. Natriumthiosulfat schützte gegen die 6,8fache, Thialdin

<sup>1)</sup> J. Turnbull, l. c.

<sup>2)</sup> E. Pelikan, Beiträge z. gerichtl. Med., Toxikol. u. Pharmakodyn. **1858**, 90.

<sup>3)</sup> Maximowitsch, St. Petersburg. med. Wochenschr. **2**, 325 (1877).

<sup>4)</sup> L. Lapique, Compt. rend. de la Soc. de Biol. **41**, 251 (1889).

<sup>5)</sup> L. Sternheim, Beitrag zur Kenntnis der Wirkung des Propionitrils. Diss. Kiel 1896.

<sup>6)</sup> L. Sternheim, l. c.

<sup>7)</sup> J. Meurice, l. c.

<sup>8)</sup> A. Stanischewski, Diss. St. Petersburg 1907; zit. nach Malys Jahresber. d. Tierchemie **38**, 553 (1908).

<sup>9)</sup> R. Hunt, l. c.

gegen die 6,4fache, Carbothialdin gegen die 3fache tödliche Dosis. Die tödliche Dosis für Mäuse des Jodmethylats dieses Nitrils war 0,4 mg pro Gramm<sup>1)</sup>. Die tödliche Dosis des Nitrils der  $\alpha$ -Amino-propionsäure (als Chlorhydrat:  $\text{CH}_3\text{CH}(\text{NH}_2) \cdot \text{CN} \cdot \text{HCl}$ ) für Mäuse war 0,037 mg pro Gramm; Schilddrüsenfütterung war ohne Einfluß.

### Butyronitril.



Propylecyanid (Butannitril),  $\text{CH}_3\text{CH}_2 \cdot \text{CH}_2 \cdot \text{CN}$

und

Isobutyronitril, Isopropylecyanid (2-Methylpropanitril).  $(\text{CH}_3)_2 \cdot \text{CH} \cdot \text{CN}$ .

Lutz<sup>2)</sup> fand, daß Butyronitril (ob normal oder iso, wird nicht gesagt) als eine Stickstoffquelle für bestimmte Algen dienen kann. Die Butyronitrile sind Stickstoffquellen für *Aspergillus niger*<sup>3)</sup> <sup>2)</sup>, obgleich sie nicht giftig für ihn sind (0,5proz. Lösung).

Bei Säugetieren wird etwas von dem CN in Sulfocyanat verwandelt; es gibt keine erhöhte Ausscheidung von Ameisensäure<sup>4)</sup>. Natriumthiosulfat hat eine schlechte entgiftende Wirkung; beim Kaninchen<sup>5)</sup> wird ungefähr die 10fache tödliche Dosis (sowohl normal wie iso), bei der Maus (Hunt) die 3—4fache tödliche Dosis neutralisiert. Es gibt keine antagonistische Wirkung bei der Taube<sup>6)</sup>. Die von den Butyronitrilen erzeugten Symptome beim Frosch<sup>7)</sup>, Kaninchen<sup>7)</sup> <sup>8)</sup> <sup>9)</sup> und Affen (Hunt) sind den von Propionitril erzeugten sehr ähnlich. Es wird behauptet, daß die normalen und Isoverbindungen ungefähr gleich giftig für das Kaninchen sind, aber das Isopropylecyanid ist weniger giftig für den Frosch und die Taube als das normale<sup>10)</sup>; die deutlichste Wirkung des ersteren scheint Lähmung zu sein, während es bei dem letzteren heftige Krämpfe sind. Beim Affen gab es keine Krämpfe; die tödliche Periode war lang. Der Gasstoffwechsel wird wie durch Propionitril beeinflusst<sup>11)</sup>.

Tödliche Dosen. Siehe Tabelle S. 812—13.

### Isovaleronitril.

(Isobutylecyanid. 2-Methylbutannitril<sup>10)</sup>



Isovaleronitril, 1,6%, hemmt fast die Hefepreßsaftgärung; die Hemmung war von der Bildung eines Niederschlages in der Lösung begleitet; es war wirksamer als die niedrigeren Nitrile, sowohl in der Hemmung der Gärung, wie in der Erzeugung eines Niederschlags<sup>12)</sup>. Die Gärung des Zuckers durch lebende Hefezellen wurde um fast 50% durch 0,7% Valeronitril reduziert<sup>13)</sup>; Oxydationsprozesse in roten Blutkörperchen von Vögeln wurden um 30 bis 70% durch 0,06 g-Mol Lösung (0,5%) vermindert<sup>14)</sup>.

Isovaleronitril ist eine minderwertige Stickstoffquelle für *Aspergillus niger*<sup>15)</sup>.

Natriumthiosulfat neutralisierte ungefähr die 6,5fache tödliche Dosis des Nitrils beim Kaninchen<sup>16)</sup>; bei der Taube gab es auch eine entgiftende Wirkung<sup>17)</sup>. Die Symptome bei

<sup>1)</sup> R. Hunt, Arch. intern. de Pharmacodyn. et de Thérap. **12**, 447 (1904).

<sup>2)</sup> L. Lutz, Compt. rend. du Congr. des Soc. savantes de Paris. Section des Sciences **1900**, 151.

<sup>3)</sup> F. Czapek, Beiträge z. chem. Physiol. u. Pathol. **1**, 538 (1902); **2**, 557 (1902).

<sup>4)</sup> S. Lang, l. c.

<sup>5)</sup> R. Verbrugge, Arch. intern. de Pharmacodyn. et de Thérap. **5**, 161 (1899).

<sup>6)</sup> J. Meurice, Arch. intern. de Pharmacodyn. et de Thérap. **7**, 11 (1900).

<sup>7)</sup> R. Verbrugge, l. c.

<sup>8)</sup> S. Lang, l. c.

<sup>9)</sup> Maximowitsch, St. Petersburg. med. Wochenschr. **2**, 325 (1877).

<sup>10)</sup> J. Meurice, l. c.

<sup>11)</sup> A. Stanislawski, Diss. St. Petersburg 1907; zit. nach Malys Jahresber. d. Tierchemie **38**, 553 (1908).

<sup>12)</sup> O. Warburg u. R. Wiesel, Archiv f. d. ges. Physiol. **144**, 465 (1912). — O. Warburg, Münch. med. Wochenschr. **59**, 2550 (1912).

<sup>13)</sup> A. Dorner, Zeitschr. f. physiol. Chemie **81**, 99 (1912).

<sup>14)</sup> O. Warburg, Verhandl. d. deutsch. Kongr. f. inn. Med. **28**, 553 (1911).

<sup>15)</sup> F. Czapek, Beiträge z. chem. Physiol. u. Pathol. **1**, 538 (1902).

<sup>16)</sup> R. Verbrugge, Arch. intern. de Pharmacodyn. et de Thérap. **5**, 161 (1899).

<sup>17)</sup> J. Meurice, Arch. intern. de Pharmacodyn. et de Thérap. **7**, 11 (1900).



Säugetieren<sup>1) 2) 3)</sup> bestehen hauptsächlich in Dyspnöe, Lähmung und Krämpfen; sie dauern länger an, als nach Propionitril<sup>2)</sup> und ähneln jenen von Acetonitril verursachten<sup>1)</sup>. Es erzeugt heftige Krämpfe bei Tauben und wirkt rasch tödlich (10 bis 50 Minuten), obgleich die Erholung von nicht tödlichen Dosen langsam ist<sup>4)</sup>.

Tödliche Dosen. Siehe Tabelle S. 812—813.

### Capronitril.

Isoamylcyanid. 2-Methylpentannitril<sup>5)</sup>.

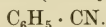


Capronitril (normal) ist eine arme Stickstoffquelle für *Aspergillus*<sup>6)</sup> niger. Es hemmt nicht die spontane Oxydation von Cystein, wie es gewisse andere Nitrile taten<sup>7)</sup>. Maximowitsch behauptete, daß etwas Capronitril von den Lungen ausgeschieden wird. Ein Teil des CN wird im Harn als Sulfocyanat ausgeschieden; es gibt keine gesteigerte Ausscheidung von Ameisensäure<sup>8)</sup>. Natriumthiosulfat hat eine geringe antagonistische Wirkung gegen dieses Nitril beim Kanichen, indem nur 1,1 mal die tödliche Dosis neutralisiert wird<sup>9)</sup>; es gibt bei der Taube keine entgiftende Wirkung<sup>10)</sup>.

Pelikan<sup>11)</sup> verglich die bei Säugetieren erzeugten Symptome mit jenen von HCN; andere<sup>8) 9) 10)</sup> berichteten Speichelung, beschleunigte, dann langsame und dyspnoeische Atmung, Zwangsbewegungen, Tetanus, heftige Krämpfe, welche jenen infolge von Picrotoxin ähneln. Lähmung und Tod in 3 bis 5 Stunden infolge von Atemmangel. Bei der Taube gab es Erbrechen, Dyspnöe, heftige Krämpfe und Tod in  $\frac{1}{2}$  bis  $4\frac{1}{2}$  Stunden<sup>12)</sup>.

## 2. Nitrile von aromatischen Säuren.

### Benzonitril (Phenyleyanid).



Giacosa<sup>13)</sup> behauptete, daß Benzonitril keine hemmende Wirkung auf das Wachstum von Bakterien hat. Aber es gab kein Wachstum bei *Aspergillus* in 0,77<sup>14)</sup> oder 1 proz.<sup>15)</sup> Lösungen; es gab eine Spur einer Entwicklung von Algen in einer 0,02 proz. Lösung<sup>14)</sup>.

Ein Teil des Benzonitrils wird nach Giacosa langsam und unverändert in der ausgeatmeten Luft, den Faeces und im Harn ausgeschieden. Es gibt eine deutliche Steigerung der Ätherschwefelsäure im Harn nach Benzonitril; Giacosa nahm an, und Baumann<sup>16)</sup> wies nach, daß Benzonitril wenigstens teilweise als ein ätherisches Sulfat eines hydroxylierten Benzonitrils (Nitrile von Salicyl- und Paroxybenzoesäuren) ausgeschieden wird. Es ist nicht berichtet worden, daß Sulfocyanat im Harn nach der Einführung von Benzonitril vorkommt; dies würde vermuten lassen, daß die CN-Gruppe, wenn sie sich mit der  $\text{C}_6\text{H}_5$ -Gruppe verbindet, nicht im Körper abgespalten wird<sup>17)</sup>. Natriumthiosulfat

<sup>1)</sup> E. Pelikan, Beiträge z. gerichtl. Med., Toxikol. u. Pharmakodyn. 1858, 90.

<sup>2)</sup> Maximowitsch, St. Petersb. med. Wochenschr. 2, 325 (1877).

<sup>3)</sup> R. Verbrugge, l. c.

<sup>4)</sup> J. Meurice, l. c.

<sup>5)</sup> Wenn nichts anderes angegeben, bezieht sich die folgende Darstellung auf Isoamylcyanid.

<sup>6)</sup> F. Czapek, Beiträge z. chem. Physiol. u. Pathol. 1, 538 (1902); 2, 557 (1902).

<sup>7)</sup> A. P. Mathews and S. Walker, Journ. of Biol. Chemistry 6, 29 (1909).

<sup>8)</sup> S. Lang, Archiv f. experim. Pathol. u. Pharmakol. 34, 247 (1894).

<sup>9)</sup> R. Verbrugge, l. c.

<sup>10)</sup> J. Meurice, l. c.

<sup>11)</sup> E. Pelikan, l. c.

<sup>12)</sup> Maximowitsch, l. c.

<sup>13)</sup> P. Giacosa, Zeitschr. f. physiol. Chemie 8, 95 (1883).

<sup>14)</sup> L. Lutz, Compt. rend. du Congr. des Soc. savantes de Paris. Section des Sciences. 1900, 151.

<sup>15)</sup> F. Czapek, Beiträge z. chem. Physiol. u. Pathol. 2, 557 (1902).

<sup>16)</sup> E. Baumann, Zeitschr. f. physiol. Chemie 8, 190 (1883).

<sup>17)</sup> S. Lang, Archiv f. experim. Pathol. u. Pharmakol. 34, 247 (1894).

hat keine<sup>1)2)</sup> oder nur sehr geringe entgiftende Wirkung auf Benzonitril; andere Schwefelverbindungen<sup>2)</sup>, welche gegen viele Nitrile schützen und  $C_6(NO_3)_2$ <sup>4)</sup> sind auch ohne jede Wirkung gegen Benzonitril.

Benzonitril hat nach Giacosa<sup>5)</sup> eine lokale Wirkung auf die Magenschleimhaut, wobei es Geschwüre erzeugt. Es verursacht einige Symptome, welche denen des HCN und der Nitrile der aliphatischen Reihe ähnlich sind<sup>6)</sup>. Beim Frosch verursacht es langsame und unregelmäßige Atmung, Lähmung und fibrilläre Kontraktionen der Muskeln<sup>3)</sup>; ähnliche Symptome mit schwachen Krämpfen<sup>7)</sup> werden beim Kaninchen erzeugt<sup>3)</sup>. Die Wirkungen bei Hunden sind verschieden<sup>8)</sup>; manche starben unter Lähmung und Krämpfen offenbar cerebralen Ursprungs. Bei der Taube wurden Erbrechen, Lähmung und Krämpfe beschrieben<sup>9)</sup>. Die tödliche Dosis des Benzonitrils für die Maus ist ungefähr dieselbe wie die des Phenols; das erstere wirkte eher wie ein Benzol, als wie eine Cyanverbindung.

Die einzigen Wirkungen auf den Stoffwechsel, welche berichtet wurden, sind eine Verminderung der gesamten, eine Steigerung der Ätherschwefelsäure und deutliche Verminderung der präformierten Schwefelsäure<sup>10)</sup>.

**Tödliche Dosen.** Siehe Tabelle, S. 812—813.

Die Giftigkeit von Benzonitril scheint durch die gleichzeitige Einführung von Alkohol gesteigert zu werden; Schilddrüsenfütterung hat keine Wirkung (Hunt).

### Toluylsäure-Nitrile.

(Tolunitril)  $CH_3 \cdot C_6H_4 \cdot CN$ .

Es gab kein Wachstum von *Aspergillus niger* in einer 1proz. Lösung von o-Tolunitril<sup>11)</sup>. Natriumthiosulfat ist ohne Wirkung gegen diese Nitrile beim Kaninchen<sup>12)</sup> oder Taube<sup>13)</sup>. Die Symptome waren nicht die charakteristischen von HCN. Beim Frosch gab es Atem- und Herzlähmung, Lähmung und fibrilläre Kontraktionen der Muskeln. Beim Kaninchen gab es manchmal Krämpfe, Verlangsamung der Atmung und Lähmung; bei der Taube Lähmung. Die tödliche Periode war sehr lang, mehrere Stunden bis 2 oder 3 Tage.

**Tödliche Dosen.** Siehe Tabelle S. 812—813.

Die tödliche Dosis von  $\alpha$ - und  $\beta$ -Naphthonitril (Naphthylcyanid)  $C_{10}H_7CN$ , ist für das Kaninchen größer als 1 mg per Kilo<sup>12)</sup>. Sie dienen in einer 1proz. Lösung nicht als Stickstoffquellen für *Aspergillus*<sup>14)15)</sup>; Algen starben in 0,027proz. Lösung<sup>15)</sup>.

<sup>1)</sup> J. Meurice, Arch. intern. de Pharmacodyn. et de Thérap. **7**, 11 (1900).

<sup>2)</sup> R. Hunt, Arch. intern. de Pharmacodyn. et de Thérap. **12**, 447 (1904).

<sup>3)</sup> R. Verbrugge, Arch. intern. de Pharmacodyn. et de Thérap. **5**, 161 (1899).

<sup>4)</sup> J. Meurice, l. c. — J. F. Heymans, Bulletin de l'Acad. Roy. de Méd. de Belg. **4)** **13**, 564 (1899).

<sup>5)</sup> P. Giacosa, l. c.

<sup>6)</sup> E. Pelikan, Beiträge z. gerichtl. Med., Toxikol. u. Pharmakodyn. **1858**, 90.

<sup>7)</sup> Maximowitsch, St. Petersburg. med. Wochenschr. **2**, 325 (1877).

<sup>8)</sup> P. Giacosa, l. c.; Annali di chim. med.-farm. (4) **1**, 105, 274; **2**, 97; zit. nach Malys Jahresber. d. Tierchemie **15**, 93 (1885).

<sup>9)</sup> J. Meurice, l. c.

<sup>10)</sup> P. Giacosa, l. c.

<sup>11)</sup> F. Czapek, Beiträge z. chem. Physiol. u. Pathol. **2**, 557 (1902).

<sup>12)</sup> R. Verbrugge, l. c.

<sup>13)</sup> J. Meurice, l. c.

<sup>14)</sup> F. Czapek, l. c.

<sup>15)</sup> L. Lutz, Compt. rend. du Congr. des Soc. savantes de Paris. Section des Sciences **1900**, 151.

### Phenylelessigsäurenitril.

(Benzylcyanid. Phenylacetonnitril.)



Die Wirkungen dieses Nitrils sind in mancher Hinsicht jenen des HCN ähnlich. Daß etwas CN davon im Körper gebildet wird, wird durch die Tatsache wahrscheinlich gemacht, daß Natriumthiosulfat und manche andere S-Verbindungen bei Säugetieren entgiftend wirken: beim Kaninchen<sup>1)</sup> kann durch Thiosulfat die 6fache tödliche Dosis und bei der Maus die 2,6fache Dosis entgiftet werden<sup>2)</sup>. Bei der Taube ist es wirkungslos<sup>3)</sup>. Daß nicht alles von der CN-Gruppe im Körper abgespalten wird, wird jedoch durch die Tatsache gezeigt, daß nach der Einführung von Benzylcyanid (bei Hunden) eine kleine Menge von Phenylacetursäure ( $\text{C}_6\text{H}_5 \cdot \text{CH}_2 \cdot \text{CO} \cdot \text{NH} \cdot \text{CH}_2\text{COOH}$ ) im Harn erscheint<sup>4)</sup>. Es kann eine kleine Menge als Oxyphenylelessigsäure in Verbindung mit Schwefelsäure ausgeschieden werden; die Ätherschwefelsäuren wurden manchmal vermehrt und der Harn gab eine Millonsche Reaktion.

Dieses Nitril hat eine lokal reizende Wirkung; subcutan injiziert verursacht es Schmerzen; per os eingeführt bewirkt es andauerndes Erbrechen (Hund). Die Hauptsymptome bei Hunden<sup>5)</sup> sind Inkoordination, Lähmung, deutliche und progressive Verlangsamung der Atmung, und Tod infolge von Atemlähmung; Krämpfe sind weniger deutlich als mit Benzonitril. Die Symptome bei Kaninchen<sup>6)</sup> und Tauben<sup>7)</sup> waren ähnlich; beim Frosch gab es unregelmäßige Atmung, Lähmung und fibrilläre Kontraktionen der Muskeln<sup>6)</sup>. Die tödliche Periode ist lang, z. B. bei der Taube 15 Stunden.

Lösungen von 0,08% verursachten vollständige Hämolyse der roten Blutkörperchen des Ochsen in vitro; 0,4% Acetobenzylcyanid war ebenso wirksam (Hunt).

Der Harn von mit Benzylcyanid vergifteten Hunden enthielt Eiweiß und war stark sauer; die Zunahme der Ätherschwefelsäure war viel weniger deutlich als nach Benzonitril und die anorganischen Sulfate wurden dementsprechend vermindert.

### 3. Oxynitrile.

#### Glykolsäurenitril.

(Formaldehydcyanhydrin, Oxyacetonitril, Äthanolnitril.)



Die Wirkung von Formaldehydcyanhydrin<sup>8)</sup> ist im wesentlichen die des HCN, aber die Wirkungen treten etwas langsamer ein. Natriumthiosulfat und andere S-Verbindungen hatten eine deutliche entgiftende Wirkung; das erstere setzt die Mäuse instand, sich vom 19fachen der tödlichen Dosis zu erholen; Äthylalkohol beschützt die Mäuse vor der 2,6fachen tödlichen Dosis.

Tödliche Dosen. Siehe Tabelle S. 812—813.

<sup>1)</sup> R. Verbrugge, Arch. intern. de Pharmacodyn. et de Thérap. **5**, 161 (1899).

<sup>2)</sup> R. Hunt, Arch. intern. de Pharmacodyn. et de Thérap. **12**, 447 (1904).

<sup>3)</sup> J. Meurice, Arch. intern. de Pharmacodyn. et de Thérap. **7**, 11 (1900).

<sup>4)</sup> P. Giacosa, Zeitschr. f. physiol. Chemie **8**, 95 (1883).

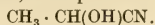
<sup>5)</sup> P. Giacosa, l. c.; Annali de chim. med.-farm. (4) **1**, 105, 274; **2**, 97; zit. nach Malys Jahresber. d. Tierchemie **15**, 93 (1885).

<sup>6)</sup> R. Verbrugge, l. c.

<sup>7)</sup> J. Meurice, l. c.

<sup>8)</sup> R. Hunt, Arch. intern. de Pharmacodyn. et de Thérap. **12**, 447 (1904).



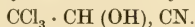
**Äthylidenmilchsäurenitril.**(Acetaldehydhydrocyanid, 2-Propanolnitril,  $\alpha$ -Oxypropionsäurenitril).

Milchsäurenitril ist sehr giftig für Algen und Schimmelpilze<sup>1)</sup>; als eine Stickstoffquelle für *Aspergillus niger* und *repens*<sup>1) 2)</sup>, auf die es giftig wirkt, ist es fast wertlos. Es verzögert die spontane Oxydation von Cystein<sup>3)</sup>. Ein Teil des CN von Lactonitril wird im Körper wahrscheinlich in Sulfocyanat verwandelt; Natriumthiosulfat wirkt entgiftend<sup>4) 5)</sup>;  $\text{Co}(\text{NO}_3)_2$ ,  $\text{Ni}(\text{NO}_3)_2$  und  $\text{CuSO}_4$  haben etwas entgiftende Wirkung<sup>5) 6)</sup>;  $\text{Na}_2\text{SeSO}_3$  hat eine ähnliche Wirkung hierzu, in bezug auf HCN: es vermindert oder hemmt die durch das Nitril erzeugten Symptome und verzögert den Tod (von ungefähr 17 Minuten bis zu Stunden oder sogar Tagen oder gelegentlich ganz)<sup>7)</sup>.

Die Wirkungen von Lactonitril auf Tiere sind im wesentlichen jene des  $\text{HCN}$ <sup>8)</sup>, mit welchem sein Molekül isotoxisch ist<sup>4)</sup>; der Tod kann nicht ganz so rasch erfolgen<sup>5)</sup>. Es verursacht verminderten  $\text{O}_2$ -Verbrauch und  $\text{CO}_2$ -Ausscheidung<sup>8)</sup>.

 **$\beta$ ,  $\beta$ ,  $\beta$ -Trichlormilchsäurenitril.**

(Chloralhydrocyanid. Chloraleyanhydrin.)



Die Wirkung von Chloralhydrocyanid ist im wesentlichen die des  $\text{HCN}$ . Die Moleküle sind praktisch isotoxisch; das des Nitrils scheint jedoch etwas giftiger zu sein, als das des  $\text{HCN}$ . So fand Meurice<sup>9)</sup>, daß es für die Taube 0,922 ( $\text{HCN} = 1$ ) ist, und Hunt<sup>10)</sup> daß es in manchen Versuchsreihen bei Mäusen 0,66 ist, in andern, fand er fast 1; beim Meerschweinchen war es 0,87.

Schär<sup>11)</sup> fand, daß es die katalytische Wirkung von Malz und Abrussamenextrakten auf  $\text{H}_2\text{O}_2$  hemmt; in manchen Fällen hemmte es die Keimung von Sprößlingen wirksamer als  $\text{HCN}$ ; es hemmte die Entwicklung von Schimmelpilzen in 0,1–0,5proz. Lösungen. Das venöse Blut von Tieren (Kaninchen und Hunde), welche damit vergiftet wurden, hatte eine arterielle Farbe; es gab eine Temperatursenkung<sup>12)</sup>. Natriumthiosulfat und andere S-Verbindungen üben eine entgiftende Wirkung auf Chloralhydrocyanid in annähernd demselben Umfang aus, wie sie es gegen  $\text{HCN}$  tun<sup>13) 14)</sup>. Meurice fand kein Sulfocyanat in den Exkreten von Tauben nach der Einführung von Chloralhydrocyanid, wenn nicht  $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$  eingeführt worden war; er schloß, daß das Nitril bei diesem Tiere durch die Bildung von Sulfocyanat nicht entgiftet wird, wie bei den Säugetieren.

<sup>1)</sup> L. Lutz, Compt. rend. du Congr. des Soc. savantes de Paris. Section des Sciences 1900, 151. Vgl. M. Jacoby, Biochem. Zeitschr. 87, 129 (1918): Wirkung auf Urease.

<sup>2)</sup> F. Czapek, Beiträge z. chem. Physiol. u. Pathol. 2, 557 (1902).

<sup>3)</sup> A. P. Mathews and S. Walker, Journ. of Biol. Chemistry 6, 29 (1909).

<sup>4)</sup> R. Verbrugge, Arch. intern. de Pharmacodyn. et de Thérap. 5, 161 (1899).

<sup>5)</sup> J. Meurice, Arch. intern. de Pharmacodyn. et de Thérap. 7, 11 (1900) (Taube).

<sup>6)</sup> J. F. Heymans, Bulletin de l'Acad. Roy. de Méd. de Belg. (4) 13, 564 (1899).

<sup>7)</sup> J. Meurice, Arch. intern. de Pharmacodyn. et de Thérap. 16, 469 (1906).

<sup>8)</sup> A. Stanischewski, Diss. St. Petersburg 1907; zit. nach Malys Jahresber. d. Tierchemie 38, 553 (1908).

<sup>9)</sup> J. Meurice, Arch. intern. de Pharmacodyn. et de Thérap. 7, 11 (1900); 16, 469 (1906).

<sup>10)</sup> R. Hunt, Arch. intern. de Pharmacodyn. et de Thérap. 12, 447 (1904).

<sup>11)</sup> E. Schär, Über Einwirkungen des Cyanwasserstoffes, des Chloralhydrates und des Chloraleyanhydrins auf Enzyme usw. Festschr. f. v. Nägeli u. v. Kölliker, Zürich 1891, S. 125.

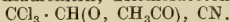
<sup>12)</sup> Külz, Sitzungsber. d. Ges. d. ges. Naturwissensch. zu Marburg 1872, 33.

<sup>13)</sup> J. Meurice, l. c.

<sup>14)</sup> R. Hunt, l. c.

**Acetylchloraleyanhydrin.**

Acetyltrichlormilchsäurenitril; Trichloracetonpropionsäurenitril.



Die physiologische Wirkung dieser Verbindung ist im wesentlichen dieselbe wie die des HCN und des Chloraleyanhydrin (mit dessen Molekülen es annähernd isotoxisch ist), aber die Wirkungen treten langsamer auf<sup>1)2)</sup>; relativ größere Mengen sind notwendig, um Krampfwirkungen hervorzurufen (bei Kaninchen 90,1% der tödlichen Dosis im Vergleich zu 57,8% bei HCN).

Tödliche Dosen. Siehe Tabelle S. 812—813.

**Oxy-Buttersäurenitrile.**

$\alpha$ -Oxybuttersäurenitril ( $\alpha$ -Cyanpropylalkohol. Propionaldehydecyanhydrin.  $\text{CN} \cdot \text{CH}(\text{OH}), \text{CH}_2\text{CH}_3$ ).

$\beta$ -Oxybuttersäurenitril [ $\text{CN} \cdot \text{CH}_2 \cdot \text{CH}(\text{OH}) \cdot \text{CH}_3$ ].

$\gamma$ -Oxy-n-Buttersäurenitril ( $\gamma$ -Cyanpropylalkohol.  $\text{CN} \cdot \text{CH}_2\text{CH}_2 \cdot \text{CH}_2\text{OH}$ ).

Diese Verbindungen sind nur bei der Taube untersucht worden<sup>3)</sup>; sie unterscheiden sich deutlich in ihren Wirkungen. Das  $\alpha$ -Nitril ist rasch tödlich (in ungefähr 25 Minuten, wobei die beobachteten Symptome Erbrechen und Lähmung sind; das Molekül ist ungefähr 1,6 mal weniger giftig als das von HCN. Das  $\beta$ -Nitril ist annähernd tausendmal weniger giftig als das obige; es verursachte den Tod nach 7 Stunden mit Symptomen von Dyspnoe und Lähmung. Das  $\gamma$ -Nitril ist noch weniger giftig als das  $\beta$ -Nitril; es verursachte Erbrechen und einen Zustand leichter Lähmung, welche 10 bis 15 Stunden andauerte. Natriumthiosulfat neutralisierte die vierfache tödliche Dosis des  $\alpha$ -Nitrils.

Tödliche Dosen. Siehe Tabelle S. 812—813.

Oxyisobuttersäurenitril (Blausäureaceton. Acetoncyanhydrin.  $(\text{CH}_3)_2 \cdot \text{C}(\text{OH}) \cdot \text{CN}$ ).

Die von diesem Nitril erzeugten Symptome sind im wesentlichen die des HCN; die Moleküle der beiden Gifte sind fast isotoxisch für die Taube<sup>4)</sup>, Maus und Meerschweinchen (Hunt). Die Symptome bei der Taube sind Erbrechen, Dyspnoe, Krämpfe, Lähmung und Tod in 2 bis 5 Minuten. Natriumthiosulfat neutralisiert die 1,2 fache tödliche Dosis bei der Taube<sup>4)</sup>.

Tödliche Dosen. Siehe Tabelle S. 812—813.

Die Moleküle von:

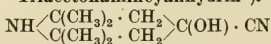
1.  $\alpha$ -Methyl- $\alpha$ -Oxybuttersäurenitril (Methylethylketoncyanhydrin,  $\text{C}_2\text{H}_5 \cdot \text{C}(\text{CH}_3, \text{OH}) \cdot \text{CN}$ ).

2.  $\alpha$ -Oxyisovaleriansäurenitril (Isobutylaldehydcyanhydrin,  $(\text{CH}_3)_2 \cdot \text{CH} \cdot \text{CH}(\text{OH}) \cdot \text{CN}$ ) und

3.  $\alpha$ -Oxyisobutylessigsäurenitril (Isovaleraldehydhydrocyanid,  $(\text{CH}_3)_2 \cdot \text{CH} \cdot \text{CH}_2 \cdot \text{CH}(\text{OH}) \cdot \text{CN}$ ),

sind fast isotoxisch mit dem von HCN; die von ihnen erzeugten Symptome sind auch die von HCN.

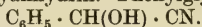
Tödliche Dosen. Siehe Tabelle S. 812—813.

**Triacetonaminocyanhydrin<sup>5)</sup>.**

Diese Verbindung verursacht bei Kaninchen und Tauben sehr ähnliche Symptome wie HCN, außer, daß es keine Reizung der Atmung und eine geringere Neigung zu Krämpfen gibt; die Erholungszeit dauert länger. Erbrechen (bei der Taube) scheint länger anzudauern als nach HCN. Das Molekül ist relativ weniger giftig, als das der meisten obengenannten Verbindungen (siehe Tabelle S. 812—813).

**Mandelsäurenitril.**

(Benzaldehydecyanhydrin. Phenylglykolsäurenitril.)



Die physiologische Wirkung von Mandelsäurenitril ist im wesentlichen die des HCN, da gewöhnlich viel freier HCN vorhanden ist (da die beiden

<sup>1)</sup> A. Pinner u. F. Fuchs, Ber. d. deutsch. chem. Ges. **10**, 1058 (1877).

<sup>2)</sup> F. Landgraff, Beitrag zur Kenntnis der Wirkung des Acetylchloralecyanhydrins. Diss. Kiel 1896.

<sup>3)</sup> J. Meurice, Arch. intern. de Pharmacodyn. et de Thérap. **7**, 11 (1900).

<sup>4)</sup> J. Meurice, l. c.

<sup>5)</sup> F. Sievers, Beitrag zur Kenntnis der Wirkung des Triacetonaminocyanhydrins. Diss. Kiel 1897.

Bestandteile sich in einem Gleichgewichtszustande befinden:  $C_6H_5 \cdot CH(OH) \cdot CN \rightleftharpoons C_6H_5CHO + HCN$  und die Bedingungen im Körper offenbar günstig für die vollständigere Spaltung des Moleküls sind<sup>1)</sup>. Manche Forscher haben gefunden, daß die Moleküle von Mandelsäurenitril und HCN isotoxisch sind (für Mäuse: Hunt<sup>2)</sup>; für Kaninchen: Wirth<sup>1)</sup>, welcher mit einem HCN-freien Präparat arbeitete, Einführungsmethode nicht angegeben). Andere Forscher, welche teilweise mit anderen Tieren arbeiteten, fanden die Moleküle nicht isotoxisch. Meurice<sup>3)</sup> macht folgende Angaben, wobei die Giftigkeit des Moleküls von HCN = 1 ist: für die Taube Mandelsäurenitril = 2,85; für den Frosch 2,03; für das Kaninchen 0,4 (0,62 ?)<sup>4)</sup>, d. h., daß das Molekül des Nitrils nur ungefähr ein Drittel so giftig für die Taube als das HCN, ist, einhalb mal so giftig für den Frosch und  $2\frac{1}{2}$  (1,6 ?) mal so giftig für das Kaninchen. Solche Resultate, soweit sie nicht von Versuchsfehlern herrühren, können von Unterschieden in der Resorptionsgeschwindigkeit oder von Unterschieden in der Verteilung oder möglicherweise von Unterschieden in der Geschwindigkeit, mit welcher die Spaltung im Körper vor sich geht, abhängen.

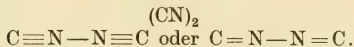
HCN und Mandelsäurenitril werden in ungefähr demselben Umfang durch Natriumthiosulfat<sup>5)6)7)</sup> und andere S-Verbindungen<sup>7)</sup> entgiftet.  $Na_2SeSO_3$  hat eine ähnliche Wirkung wie die auf HCN und Lactonitril: der Tod kann um ungefähr 20 Minuten bis zu mehreren Stunden oder sogar Tagen verzögert werden<sup>8)</sup>. Meurice<sup>9)</sup> fand  $Co(NO_3)_2$  und  $Ni(NO_3)_2$  beim Kaninchen als Gegengift wirksam, aber nicht bei der Taube oder Frosch;  $CuSO_4$  und  $FeSO_4$  hatten eine leichte antagonistische Wirkung beim Kaninchen. Mandelsäurenitril erzeugt dieselben Symptome bei Tieren wie HCN; seine anderen Wirkungen sind auch gleich. *Aspergillus niger* wuchs nicht in 1proz. Lösung<sup>10)</sup>; es verzögerte stark die spontane Oxydation von Cystein<sup>11)</sup>. Es wird von der Haut absorbiert (Vergiftung beim Menschen infolge von Applikation auf den Kopf; Versuche an Kaninchen)<sup>12)</sup>.

**Tödliche Dosen.** Siehe Tabelle S. 812—13.

#### 4. Dinitrile.

##### Oxalsäurenitril.

(Cyan. Dicyan.)



Die physiologischen Wirkungen von Cyan sind wesentlich dieselben wie jene des  $HCN$ <sup>13)</sup>, der Hauptunterschied besteht darin, daß es örtlich stärker

<sup>1)</sup> P. H. Wirth, *Archiv d. Pharmazie* **249**, 382 (1911).

<sup>2)</sup> R. Hunt, *Arch. intern. de Pharmacodyn. et de Thérap.* **12**, 447 (1904).

<sup>3)</sup> J. Meurice, *Arch. intern. de Pharmacodyn. et de Thérap.* **7**, 11 (1900).

<sup>4)</sup> R. Verbrugge, *Arch. intern. de Pharmacodyn. et de Thérap.* **5**, 161 (1899).

<sup>5)</sup> R. Verbrugge, l. c. <sup>6)</sup> J. Meurice, l. c. <sup>7)</sup> R. Hunt, l. c.

<sup>8)</sup> J. Meurice, *Arch. de intern. Pharmacodyn. et de Thérap.* **16**, 469 (1906).

<sup>9)</sup> J. Meurice, *Arch. intern. de Pharmacodyn. et de Thérap.* **7**, 11 (1900). — J. F. Heymans, *Bulletin de l'Acad. Roy. de Méd. de Belg.* (4) **13**, 564 (1899).

<sup>10)</sup> F. Czapek, *Beiträge z. chem. Physiol. u. Pathol.* **2**, 557 (1902).

<sup>11)</sup> A. P. Mathews and S. Walker, *Journ. of Biol. Chemistry* **6**, 29 (1909).

<sup>12)</sup> M. de Keyzer, *Bydrage tot de Kennis van het Blaauwzuur*. Diss. Leiden 1856. Zit. nach *Journ. f. Pharmakodyn., Toxikol. u. Ther.* **1**, 586 (1856/57).

<sup>13)</sup> Hünefeld, *Isis* (von Öken) 1831, p. 952. — P. Orfila, *Traité de Toxicologie*, 5. Ed. 1852, t. 2, p. 406. — C. P. Galtier, *Traité de Toxicologie etc.* 1858, t. 2, p. 759. — W. Laschkewitch, *Archiv f. Anat., Physiol. u. wissensch. Med.* **1868**, 649. Siehe auch G. L. Burkhardt, *Archiv f. Hygiene*, **69**, 1, 1913.



reizt; es wirkt langsamer und scheint in äquimolekularen Mengen für niedere Lebewesen giftiger zu sein, gleich giftig für Frösche usw. und weniger giftig für Warmblüter.

Die Wirkung von  $(\text{CN})_2$  auf Eiweißkörper scheint seit der Arbeit von Loew<sup>1)</sup> welcher behauptete, daß  $(\text{CN})_2$  in eine Lösung von Eiereiweiß gebracht, einen Niederschlag erzeugt, welcher in einem Überschuß von Gas löslich ist, nicht mehr untersucht worden zu sein; er beschrieb bestimmte Verbindungen zwischen  $(\text{CN})_2$  und Eiweißkörpern. Laschkewitz gibt ebenfalls an, daß, wenn man  $(\text{CN})_2$  in eine Eiweißlösung leitet, die letztere opaleszierend und trübe wird. Loew<sup>2)</sup> maß der Reaktion zwischen  $(\text{CN})_2$  und den Eiweißkörpern eine große physiologische Bedeutung bei, indem er glaubte, daß  $(\text{CN})_2$  sich leicht und bei gewöhnlicher Temperatur mit Amino- sowie mit Aldehyd-Gruppen der Eiweiße vereinigt, und so eine doppelte giftige Wirkung ausübt.

$(\text{CN})_2$  hat nur einen geringen Einfluß auf Enzyme (Pepsin, Trypsin, Emulsin und Oxydasen)<sup>3)4)</sup>.

Loew und Tsukamoto<sup>5)</sup> fanden, daß  $(\text{CN})_2$  1 : 5000 bis 10 000, das Wachstum von Bakterien hemmt. Hefezellen wurden von  $(\text{CN})_2$  1 : 2500, in 24 Stunden getötet; *Spyrogyra communis* wurde in wenigen Stunden von  $(\text{CN})_2$  1 : 1000 getötet. Verschiedene Keimlinge wurden in 32—48 Stunden getötet, wenn ihre Wurzeln in Lösungen von  $(\text{CN})_2$  1 : 5000 oder weniger gelegt wurden. Infusorien und kleine Würmer (Nematoden und Anneliden auch Copepoden, Ostracoden und Rotatorien wurden in 2 Minuten durch 1 : 2000 getötet; Copepoden und viele Infusorien starben in 18 Stunden in 1 : 100 000. Die Bewegungen der Cilien werden durch schwache  $(\text{CN})_2$ -Lösungen gereizt, durch konzentrierte gehemmt<sup>6)</sup>. Coullon<sup>7)</sup> fand, daß  $(\text{CN})_2$  für Bluteigel, Kellerasseln, Fliegen und Krabben sehr giftig ist.

Die Leuchtorgane von Leuchtkäfern (*Photinus pyralis* Linn.) wurden in  $(\text{CN})_2$  bald braun und hörten auf zu glühen<sup>8)</sup>.

**Lokale Wirkung.**  $(\text{CN})_2$  ist reizend für Schleimhäute<sup>9)</sup>, indem es Tränenfluß, Speichelfluß, Niesen und Reflexhemmung der Atmung verursacht. In wäßriger Lösung subcutan injiziert, verursacht es, nach Bunge, intensiven Schmerz und eine blutige, ödematöse Infiltration; Heymans und Masoin<sup>10)</sup> erwähnen derartige Wirkungen nicht.

**Resorption. Ausscheidung. Veränderung im Organismus.**  $(\text{CN})_2$  wird rasch von den Lungen resorbiert, auch von der Haut des Frosches; in wäßriger Lösung wird es leicht von dem subcutanen Gewebe aufgenommen. Ein Teil des  $(\text{CN})_2$  wird als Rhodan ausgeschieden; in welchem Umfange, ist nicht bestimmt worden. Bei warmblütigen Tieren scheint ein Teil des subcutan injizierten  $(\text{CN})_2$  der Polymerisation zu unterliegen, durch welche seine Giftigkeit,

<sup>1)</sup> O. Loew, Journ. f. prakt. Chemie, N. F. **16**, 60 (1877).

<sup>2)</sup> O. Loew, Ein natürliches System der Giftwirkungen. München 1893, S. 54.

<sup>3)</sup> O. Loew, Ibid.

<sup>4)</sup> K. Aso, Bulletin of College of Agriculture, Univ. of Tokyo **6**, 57 (1904/05). — O. Loew, Archiv f. d. ges. Physiol. **102**, 95 (1904).

<sup>5)</sup> O. Loew u. M. Tsukamoto, Forschungsber. üb. Lebensmittel usw. **1**, 237 (1894); Bulletin of College of Agriculture, Univ. of Tokyo **2**, 34 (1894).

<sup>6)</sup> Laschkewitsch, l. c.

<sup>7)</sup> J. J. A. Coullon, Journ. univ. des Sc. méd. **2**, 240 (1816).

<sup>8)</sup> J. H. Kastle and F. A. McDermott, Amer. Journ. of Physiol. **27**, 134 (1911).

<sup>9)</sup> H. Eulenberg, Die Lehre von den schädlichen und giftigen Gasen. Braunschweig 1865, S. 470. — B. Bunge, Über die Wirkungen des Cyans auf den tierischen Organismus. Diss. Dorpat 1879; Archiv f. experim. Pathol. u. Pharmacol. **12**, 41 (1880).

<sup>10)</sup> J. F. Heymans et P. Masoin, Arch. de Pharmacodyn. **3**, 77 (1897).

im Vergleich mit seiner Giftigkeit für Kaltblüter und mit der von anderen Di-Nitrilen, herabgesetzt wird<sup>1)</sup>; so ist das Molekül von Malononitril 1,65 mal weniger giftig für den Frosch, als es das von  $(\text{CN})_2$  ist, für das Kaninchen ist jedoch Malononitril annähernd dreimal so giftig wie  $(\text{CN})_2$ . Wenn ein Tropfen Blut einer  $(\text{CN})_2$ -Lösung zugesetzt und kurze Zeit bei Körpertemperatur gehalten wurde, hatte die Giftigkeit für den Frosch ungefähr um die Hälfte abgenommen. Heymans und Masoin nehmen an, daß unter dem Einfluß der Wärme und der organischen Substanz in dem Kaninchengewebe ein Teil des  $(\text{CN})_2$  der Polymerisation unterliegt.

Es ist interessant, von diesem Standpunkt aus die relative Giftigkeit des  $(\text{CN})_2$  und HCN für Frösche und Kaninchen zu vergleichen: für den Frosch ist 1 Molekül  $(\text{CN})_2$  doppelt so giftig, als 1 Molekül HCN; für das Kaninchen ist es nur ein Fünftel so giftig.

Kaninchen erholen sich von der 4—5fachen tödlichen Dosis von  $(\text{CN})_2$ , wenn Natriumthiosulfat kurze Zeit vorher injiziert wurde (Heymans und Masoin) (Rhodanbildung).

$(\text{CN})_2$  hat dieselbe Wirkung auf die Farbe des Blutes wie HCN, d. h. das Blut nimmt eine hellrote Farbe an; dies ist besonders deutlich bei Kaltblütern.  $(\text{CN})_2$  bildet Cyanhämoglobin (siehe HCN). Nach Laschkewitz hat es keine Wirkung auf die roten Blutkörperchen; Harless<sup>2)</sup> behauptete, daß es sie entfärbt.

Die Wirkung von  $(\text{CN})_2$  auf das Zentralnervensystem ist im wesentlichen dieselbe wie die des HCN, obgleich es häufiger Lähmung und seltener Krämpfe erzeugt. Die Beschreibung der Wirkungen von  $(\text{CN})_2$  auf Frösche, wie sie von den verschiedenen Forschern gegeben werden, variieren etwas; Laschkewitz beschrieb Krämpfe; Bunge behauptete, daß er nie ein Anzeichen von Krämpfen sah. Coullon stellte auch fest, daß  $(\text{CN})_2$  bei Fröschen keine Krämpfe erzeugte. Die Symptome bei Fröschen, welche das Gas aufnahmen, sind Unruhe, welche wahrscheinlich von den reizenden Eigenschaften des Gases herrührten, reflektorische Hemmung der Atmung, vermehrte Sekretion der Haut; die Bewegungen werden schwerfälliger und seltener und das Tier macht auf die stärksten Erschütterungen keine Bewegung mehr. Auf diesen Zustand folgen nach Laschkewitz Krämpfe und dann Lähmung; nach Bunge vollständige Lähmung. Nach dem Beginn der Lähmung fangen die Atembewegungen wieder an, zuerst langsam und unregelmäßig, dann regelmäßig, aber oberflächlich; sie hören bald auf. Die Lähmung erscheint ziemlich langsam, selbst mit hohen Konzentrationen von  $(\text{CN})_2$  (16 Minuten mit 1,9 Vol.-Proz., z. B.) Auf sehr kurze Exponierungen folgten jedoch in Bunes Versuchen, schließlich der Tod.

Die Wirkungen durch Einatmung von  $(\text{CN})_2$  auf Warmblüter wurden von Coullon, Hünefeld, Galtier und besonders von Eulenberg, Laschkewitz und Bunge beschrieben. Die Wirkungen waren nach Bunge, welcher Tiere (Mäuse, Katzen, Kaninchen) Atmosphären aussetzte, die von 0,018 bis 1,5 Vol.-Proz. des Gases enthielten, Unruhe, Niesen, Tränenfluß usw., was offenbar von der reizenden Wirkung des Gases herrührte; Mattigkeit und beschleunigte Atmung; das Tier war bald nicht mehr imstande aufzustehen, machte aber unkoordinierte Bewegungen; Ruhe und Betäubung wurden von Krampfbewegungen unterbrochen. Eulenberg und Laschkewitz behaupteten, daß sehr heftige Krämpfe vorkamen (auch wenn künstliche Atmung beibehalten

<sup>1)</sup> Heymans u. Masoin, l. c.

<sup>2)</sup> E. Harless, Einfluß der Gase auf die Form der Blutkörperchen von *Rana temporaria*. Diss. Erlangen 1846, S. 35.

wurde). Wahre Krämpfe kamen jedoch in Bunes Versuchen nicht vor. Erbrechen, Defäkation und Mikturation kamen manchmal vor, waren aber nicht die Regel. Die Pupillen waren in den ersten Stadien der Vergiftung stark kontrahiert und begannen erst sich zu erweitern, wenn die Lähmung weit fortgeschritten war. Nach der Entfernung vom Gas trat die Erholung in 2—3 Stunden ein; während dieser Periode fehlte die Reflexempfindlichkeit und Narkose war vorhanden (Laschkewitz).

Die subcutane Einführung von  $(CN)_2$  in wäßriger Lösung, verursacht dieselben Symptome; Erbrechen, beschleunigte und tiefe Atmung, auf welche in kurzer Zeit eine Verminderung sowohl der Geschwindigkeit wie der Tiefe folgt; eine sich rasch entwickelnde Lähmung, Krampfbewegungen und Tod innerhalb kurzer Zeit (10 Minuten bis zu 2 Stunden). Der Tod tritt besonders rasch bei Tauben und anderen Vögeln ein (Coullon, Galtier, Laschkewitz, Heymans und Masoin). Bei nicht tödlichen Dosen war die Erholung langsam, indem sie sich manchmal auf über 5—6 Stunden ausdehnte. Bunge behauptete, daß das ausgesprochenste Symptom nach kleinen Dosen Schläfrigkeit ist: mit etwas größeren Dosen gibt es eine Periode tiefer Narkose mit einem deutlichen Temperaturfall.

**Kreislauf.** Die Wirkung von  $(CN)_2$  auf das Froschherz ist ganz verschieden von der des  $HCN$  (Bunge); letzteres verlangsamt das Herz von Anfang an und die Atmung hört vor dem Herzen auf;  $(CN)_2$  erzeugt zuerst Beschleunigung<sup>1)</sup> und dann eine rasche Verlangsamung; das Herz stand in Diastole vor der Atmung still und verlor bald seine Erregbarkeit für mechanische Reize. Bunge fand, daß  $(CN)_2$  ein Herz, das durch Muscarin zum Stillstand gebracht worden war, wieder zum Schlagen brachte. Es hörte bald auf (Muscarinwirkung, denn Atropin veranlaßte es wieder zu schlagen); daher rührt die von  $(CN)_2$  verursachte Beschleunigung nicht von einer Lähmung der Vagi her.

Bunge fand, daß  $(CN)_2$  eine Blutdrucksenkung und eine erste Beschleunigung verursacht, dann eine Verlangsamung des Herzens bei Warmblütern (Katzen). Das Herz fuhr einige Zeit nach dem Atemstillstand fort zu schlagen. Laschkewitz beschrieb eine kurze Hemmung des Herzens (Kaninchen), welche er zentraler Vagusreizung zuschrieb; Durchschneidung der Vagi verhinderte sie. Bunge konnte dies nicht bestätigen (Katzen).

**Atmung.** Die erste Wirkung von  $(CN)_2$  (Gas) auf die Atmung des Frosches ist eine Hemmung der Atembewegungen, offenbar reflektorischen Ursprungs. Hierauf folgt eine Periode regelmäßiger Atembewegungen, welche jedoch langsamer und oberflächlicher werden und schließlich aufhören.

Die Wirkung von  $(CN)_2$  sowohl durch Einatmung wie durch subcutane Injektion auf Warmblüter ist wesentlich dieselbe wie die des  $HCN$ : eine kurze Reizperiode, während welcher die Atemgeschwindigkeit mehr als verdoppelt werden kann: Dyspnoe, zuerst inspiratorischen, dann expiratorischen Charakters; die Atembewegungen werden langsamer und oberflächlicher und hören schließlich auf vor der Hemmung des Herzens. Diese Wirkungen von  $(CN)_2$  entwickeln sich langsamer, als die von  $HCN$  (Bunge), (Burckhardt).

Sensorische Nervenendigungen werden zuerst erregt, aber dann bald gelähmt, so daß Reizung (wie durch Säuren) keine Reflexbewegungen bei einem Frosch zu einer Zeit auslöste, wenn schwache willkürliche Bewegungen noch vorhanden sind (Laschkewitsch, Bunge). Der unversehrten Haut appliziert, verursacht  $(CN)_2$  „ein Gefühl von Taubsinn und Ameisenkriechen, das sich

<sup>1)</sup> Vgl. T. Castell, Archiv f. Anat., Physiol. u. wissenschaft. Med. 1854, 226.



bis zum Ellbogen hinauf erstreckte, sowie eine Zuckung der einzelnen Finger. Diese Erscheinung dauert etwa 6 Stunden. (Bunge), (Burekhardt).

Die peripheren motorischen Nerven und Muskeln (Frosch) sind eine kurze Zeitlang nach dem Erscheinen der allgemeinen Lähmung und Tod erregbar (Bunge). Laschkewitsch gibt an, daß  $(\text{CN})_2$  einen Nervenstamm reizt, wenn es direkt appliziert wird.

**Muskelstarre** tritt sehr rasch beim Frosch auf, welcher durch  $(\text{CN})_2$ -Gas vergiftet wurde (Coullon, Bunge). Sie kann an den unteren Teilen der hinteren Extremitäten selbst dann erscheinen, wenn das Tier noch Lebenszeichen gibt (Atembewegung z. B.). Bunge zeigte, daß die außerordentliche Geschwindigkeit, mit welcher sich die Starre entwickelt, von der direkten Wirkung des Giftes auf die Muskeln herrührt sowohl durch die Haut wie durch die Wirkung von dem, was durch das Blut dem Muskel zugeführt wird; die Starre trat langsamer ein, wenn die Resorption durch einen dieser Wege verhindert wurde.

**Tödliche Dosen usw.** Coullon<sup>1)</sup> brachte eine Fliege, einen Spatz, einen Blutegel, einen Frosch, einen Bachkrebs in dasselbe Gefäß von  $(\text{CN})_2$ ; sie starben in der erwähnten Reihenfolge: die Fliege sofort, der Spatz in einer Minute (ohne Krämpfe), der Blutegel in 7 Minuten, der Frosch in 9 Minuten und der Bachkrebs in 13 Minuten.

Die tödlichen Dosen von  $(\text{CN})_2$  sind in folgenden Fällen genau untersucht worden:

Frosch (*Rana temporaria* und andere Arten; auch Kröten)

subcutan: 45 mg pro Kilo<sup>2)</sup>.

Kaninchen       "       13   "   "   "   <sup>2)</sup>.

Hund           "       15   "   "   "   <sup>2)</sup>.

Taube          "       9   "   "   "   <sup>2)</sup>.

Maus. Einatmung. Eine Maus starb in 12 Minuten in einer Atmosphäre, welche 0,26 Vol.-Proz.  $(\text{CN})_2$  enthielt, eine andere in 3 Minuten in 0,58% und eine andere in weniger als einer Minute in 1,5%<sup>3)</sup>.

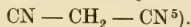
Katze. Einatmung. Katzen starben in 9 bis 10 Minuten, wenn sie in eine Atmosphäre gebracht wurden, die 0,16 bis 0,18 Vol.-Proz.  $(\text{CN})_2$  enthielt<sup>4)</sup>; in 2—3 Stunden in 0,1 Vol.-Proz. (Burekhardt).

Subcutan: „Eine große Katze“ erholte sich in einer Stunde nach 2,3 mg.; eine andere erholte sich in ungefähr einem Tag von 5,7 mg; eine „sehr große Katze“ starb in 32 Minuten von 20 mg  $(\text{CN})_2$ <sup>4)</sup>.

Kaninchen. Einatmung. Kaninchen starben in 3½ Stunden in einer Atmosphäre, die 0,3 Vol.-Proz.  $(\text{CN})_2$  enthielt; sie zeigten nur leichte Symptome während 4 Stunden in 0,2% (Burekhardt).

### Malonsäuredinitril.

(Propandinitril. Methylendicyanid.)



Malonsäuredinitril hat keine lokale Wirkung; es kann in Substanz auf die Schleimhaut gebracht oder subcutan eingespritzt werden, ohne Reizung zu erzeugen. Es hat keine Wirkung auf sensorische Nervenendigungen. Eine 0,5proz. Lösung 25 Minuten lang auf einen motorischen Nerv appliziert,

<sup>1)</sup> J. J. A. Coullon, Journ. univ. des Sc. méd. 2, 240 (1816).

<sup>2)</sup> J. F. Heymans et P. Masoin, Arch. intern. de Pharmacodyn. et de Thérap. 3, 77 (1897).

<sup>3)</sup> B. Bunge, l. c.

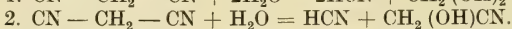
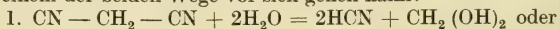
<sup>4)</sup> B. Bunge, l. c.

<sup>5)</sup> Wenn nichts anderes erwähnt, sind die folgenden Daten dem Artikel von J. F. Heymans und P. Masoin, Arch. intern. de Pharmacodyn. et de Thérap. 3, 77 (1896), entnommen. — Vgl. E. de Somer, ibid. 24, 1 (1914).

verminderte nicht die Erregbarkeit. Die Nerven und Muskeln von tiefvergifteten Fröschen zeigen einen normalen Grad der Erregbarkeit; die Muskeln werden nicht leichter ermüdet, als die von unvergifteten Tieren.

Die **Resorption** von Malononitril von dem subcutanen Gewebe geschieht rasch, indem die giftigen Symptome fast ebenso schnell wie nach intravenöser Injektion erscheinen; die tödliche Dosis ist in beiden Fällen fast dieselbe<sup>1)</sup>; es verschwindet mit großer Geschwindigkeit aus dem Blute<sup>2)</sup>; es wurde einem Kaninchen eine tödliche Dosis intravenös injiziert und die Zeit bestimmt, innerhalb von welcher es möglich war, den Tod durch zwei successive Blutungen und Transfusion von Blut aus einem normalen Kaninchen zu verhindern; wenn nicht die erste Blutung innerhalb von zwei Minuten ausgeführt wurde, war die tödliche Dosis von dem Gewebe aufgenommen worden und verursachte nach einiger Zeit den Tod. Es wurde genügend Gift in einer Minute resorbiert, um heftige Vergiftung zu erzeugen. Es war nötig, 10 mal die tödliche Dosis von Malononitril einem (großen) Kaninchen zu injizieren, ehe genug von dem Gift in dem Blute blieb, um den Tod zu erzeugen, wenn das Blut 5 Minuten später in ein anderes (kleineres) Kaninchen transfundiert wurde; die Gewebe des ersten Kaninchens hatten in 5 Minuten 9 mal die tödliche Dosis des Giftes aus dem Blute abstrahiert.

Ein Teil des CN des Malononitrils erscheint im Harn (Säugetiere) als SCN; hieraus und aus der allgemeinen Ähnlichkeit der Wirkungen der beiden Gifte glaubt man, daß Malononitril einer hydrolytischen Spaltung im Körper bei der Bildung von HCN unterliegt. Heymans und Masoin nehmen an, daß dies auf einem der beiden Wege vor sich gehen kann:



Da die Moleküle von Malononitril und HCN isotoxisch sind, nehmen die obigen Forscher an, daß nur eine CN-Gruppe abgespalten wird, und daß die Spaltung wahrscheinlich nach 2. geschieht; sie lenkten die Aufmerksamkeit auf den niederen Grad von Giftigkeit von Acetonitril als Stütze dieser Annahme. Inbezug auf den letzteren Punkt ist jedoch das Molekül des Hydroxylderivats (Formaldehydcyanhydrin) von Acetonitril fast ebenso giftig wie das von HCN<sup>3)</sup>.

Heymans und Masoin<sup>4)</sup> fanden, daß, wenn ein Viertel der tödlichen Dosis einem Kaninchen einmal jede Stunde gegeben wurde, toxische Symptome erschienen; etwas kleinere Dosen konnten 6 Stunden lang gegeben werden, ehe giftige Wirkungen erzeugt wurden. 5 mal die tödliche Dosis können innerhalb 24 Stunden in verteilten Dosen eingeführt werden, ohne den Tod zu verursachen; dasselbe ist bei HCN der Fall, was zeigt, daß nicht nur qualitative, sondern auch quantitative Beziehungen zwischen den beiden Giften bestehen.

Die Taube scheidet nichts von dem CN von Malononitril als Sulfocyanat aus (wenn nicht Natriumthiosulfat gleichzeitig gegeben wird)<sup>5)</sup>.

Natriumthiosulfat hat eine entgiftende Wirkung gegen Malononitril (Säugetiere), ob es vorher oder nachher injiziert wird; im letztern Falle bewirkt es innerhalb weniger Minuten das Verschwinden der Symptome seitens der respiratorischen, zirkulatorischen und zentralen Nervensysteme.

<sup>1)</sup> J. F. Heymans et P. Masoin, Arch. intern. de Pharmacodyn. et de Thérap. 7, 297 (1900).

<sup>2)</sup> J. F. Masoin et P. Heymans, Arch. intern. de Pharmacodyn. et de Thérap. 8, 1 (1901).

<sup>3)</sup> R. Hunt, Arch. intern. de Pharmacodyn. et de Thérap. 12, 447 (1904).

<sup>4)</sup> J. F. Heymans et P. Masoin, Arch. intern. de Pharmacodyn. et de Thérap. 7, 297 (1900); Bulletin de l'Acad. Roy. de Méd. de Belg. (4) 14, 209 (1900).

<sup>5)</sup> J. Meurice, Arch. intern. de Pharmacodyn. et de Thérap. 7, 11 (1900).

Die Grenze der entgiftenden Wirkung beim Kaninchen ist die 9fache tödliche Dosis des Nitrils, aber diese Dosis kann erst 40 Stunden später wiederholt werden, ohne den Tod zu verursachen. Daher widersteht der Körper sogar mit dem Antidot in 40 Stunden nur der 8- oder 9fachen tödlichen Dosis oder einer tödlichen Dosis in 5 Stunden.  $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$  vermindert daher nicht die diachronische Giftigkeit von Malononitril<sup>1)</sup>. Ungefähr dieselbe Grenze gilt für den Hund, während bei der weißen Ratte die 14fache tödliche Dosis des Nitrils entgiftet werden kann; bei der Taube kann nur einmal die tödliche Dosis neutralisiert werden<sup>2)</sup>. Wenn mit bestimmten Vorsichtsmaßregeln eingeführt, neutralisiert ein Molekül des Thiosulfats 1 Molekül von Malononitril — ein anderes Zeichen, nach Heymans und Masoin, daß eine Hälfte des CN des letzteren abgespalten und giftig wird.

Alle Verbindungen, welche Schwefel leicht abspalten (sowie  $(\text{CH}_3)_2\text{S}$ ,  $\text{C}_2\text{H}_5\text{HS}$ ,  $\text{COSH}$  —  $\text{CH}_3$ ) wirken entgiftend auf Malononitril<sup>3)</sup>.

$\text{Na}_2\text{SeSO}_3$  hat in dieser Hinsicht eine ähnliche Wirkung zu KCN: es verhindert oder hemmt die Symptome, welche durch das Nitril erzeugt wurden und verzögert den Tod (von einer Stunde bis zu 6 zu 12 Tagen<sup>4)</sup>.  $\text{Co}(\text{NO}_3)_2$  subcutan injiziert hat schützende Wirkung (Kaninchen, Taube, Frosch); die von  $\text{Ni}(\text{NO}_3)_2$  ist geringer;  $\text{CuSO}_4$  und  $\text{FeSO}_4$  waren wirkungslos, ebenso Schilddrüsenfütterung<sup>5)</sup>.

**Zentralnervensystem.** Malononitril verursacht bei Fröschen eine kurze Periode der Erregung (aber keine Krämpfe), auf welche eine Lähmung absteigender Art folgt. Beim Kaninchen fehlt eine Periode der Erregung, abgesehen von einer Reizung des Atemzentrums fast ganz; die Lähmung ist bald vollständig, aber die Reflexe dauern fort bis zur Hemmung der Atmung und vielleicht bis zu der des Herzens. Im Falle, daß eine nicht tödliche Dosis gegeben wurde, kann die Lähmung mehrere Stunden andauern. Beim Hund kommt Erbrechen und Speichelfluß vor, worauf erhöhte Atem- und Herzstätigkeit folgen. Dann erscheinen Symptome der Lähmung, aber diese werden durch heftige Krämpfe unterbrochen, welche mehrere Stunden andauern können, selbst bei einer Dosis, die größer ist als die tödliche Dosis. Es kommt Dyspnoe vor; die Atmung wird dann schwächer, aber die Krämpfe bleiben bis zum Tod.

**Kreislauf.** Das Herz eines mit Malononitril vergifteten Frosches wird allmählich langsamer, aber der Umfang der Schläge scheint zuerst vergrößert zu sein; er wird bald geringer und das Herz steht in Diastole still; Erholung kann nach Herzstillstand eintreten. Das Herz ist immer mechanisch erregbar, nachdem es eine Zeitlang spontan aufgehört hat zu schlagen. Bei dem unversehrten Kaninchen verursacht Malononitril gleichzeitig mit der Reizung der Atmung eine deutliche Beschleunigung des Herzens. Mit dem Erscheinen der Lähmung wird das Herz langsamer und hört bald nach dem Aufhören der Atmung auf zu schlagen. Gleichzeitig mit der Herzbeschleunigung gibt es eine leichte Steigerung des Blutdrucks; hierauf folgt ein Fall, obgleich die Beschleunigung des Herzens andauern kann. Malononitril verursacht eine deutliche Gefäßerweiterung; dies ist beim Frosch zu sehen, aber noch deutlicher beim Kaninchen (Ohrgefäße z. B.). Die Erweiterung ist zentralen Ursprungs und scheint teilweise von einer Depression der gefäßerregenden Zentren, teilweise von einer Reizung der gefäßerweiternden Zentren herzurühren.

Das Venenblut (Frösche, Kaninchen) nimmt nicht die hellrote Farbe an, welche für HCN-Vergiftung charakteristisch ist. Das Blut in der linken Seite

<sup>1)</sup> J. F. Heymans et P. Masoin, Arch. intern. de Pharmacodyn. et de Thérap. **7**, 297 (1900).

<sup>2)</sup> J. Meurice, l. c.

<sup>3)</sup> J. F. Heymans, Archiv f. Anat. u. Physiol. **1897**, 157.

<sup>4)</sup> J. Meurice, Arch. intern. de Pharmacodyn. et de Thérap. **16**, 469 (1906); Annales de la Soc. de Méd. de Gand **87**, 14 (1907).

<sup>5)</sup> J. Meurice, Arch. intern. de Pharmacodyn. et de Thérap. **7**, 11 (1900). — J. F. Heymans, Bulletin de l'Acad. Roy. de Méd. de Belg. (4) **13**, 564 (1899).



des Herzens eines mit Malononitril vergifteten Kaninchens hat jedoch eine normale arterielle Farbe, was zeigt, daß der Tod nicht infolge gewöhnlicher Erstickung eingetreten ist; das Verharren der arteriellen Farbe rührt wahrscheinlich teilweise von dem Umstand her, daß das Herz bald nach dem Atemstillstand aufhört zu schlagen, und teilweise von einer Verminderung des Sauerstoffverbrauchs von seiten der Gewebe, sowie von den vermehrten Atembewegungen und der erhöhten Geschwindigkeit des Blutstroms, welche dem Tode vorangeht.

Eine 1 proz. Lösung von Malononitril wirkt nicht hämolytisch (Hunt).

Die **Atmung** beim Frosch wird zuerst gereizt; die Geschwindigkeit kann verdoppelt werden, aber die Bewegungen sind oberflächlich: sie werden langsamer und hören schließlich auf. Mit einer Dosis, die etwas niedriger ist, als die tödliche Dosis, kann die Atmung stundenlang aufhören; aber schließlich wieder anfangen und das Tier kann sich erholen. Die Wirkungen erstrecken sich auf die Medulla und werden nach Durchschneidung des Rückenmarks und Entfernung der Hirnhemisphären erzeugt. Die Atmung des Kaninchens wird auf ähnliche Weise beeinflußt: es gibt eine Periode deutlicher Reizung, während welcher die Atmung 150—180 pro Minute betragen und das Volumen der ausgeatmeten Luft verdoppelt oder vervierfacht werden kann; hierauf folgt eine Periode heftiger Atmung, in welcher die accessorischen Atemmuskeln in Tätigkeit versetzt werden; dann folgt Lähmung und Tod. Durchschneidung der Vagi, Zerstörung der Hirnhemisphären und Narkose mit Chloral modifizieren diese Symptome nicht; Heymans und Masoin schlossen, daß die Wirkung auf die Medulla stattfindet.

**Stoffwechsel.** Unmittelbar nach der Injektion des Giftes gibt es eine deutliche Steigerung in dem Atemvolumen und in der  $O_2$ -Absorption und der  $CO_2$ -Ausscheidung; das vermehrte Atemvolumen dauert fort, aber die  $O_2$ -Absorption und  $CO_2$ -Ausscheidung sinken tief unter die Norm. Im Zustand der Lähmung fällt das Atemvolumen unter die Norm; die  $O_2$ -Absorption und  $CO_2$ -Ausscheidung werden noch weiter herabgesetzt. Die Resultate sind so ähnlich den von Geppert mit HCN erhaltenen und zeigen, daß Malononitril wie HCN die Gewebe teilweise unfähig macht Sauerstoff aufzunehmen. Es gibt so eine innere Erstickung der Gewebe und dies ist die charakteristischste fundamentelle Wirkung von Malononitril, wie es die von HCN ist; die Vergiftungssymptome können größtenteils auf dieser Grundlage erklärt werden.

Es gibt eine Verminderung in der Menge des ausgeschiedenen Harns, eine Herabsetzung seines spezifischen Gewichts und eine Verminderung des Stickstoffs und Phosphors.

Malonsäuredinitril setzt die **Temperatur** deutlich herab, z. B. um  $5,5^\circ$  mit Erholung (Kaninchen); in einem Versuch, welcher tödlich endete, fiel sie auf  $25,5^\circ$ ; der Tod trat  $3\frac{1}{2}$  Stunden später ein. Der Temperaturfall rührt teilweise von einem vermehrten Wärmeverlust (Gefäßerweiterung) und teilweise von einer verminderten Wärmeerzeugung (Calorimeterversuche) her.

Tödliche Dosen siehe Tabelle S. 812—813.

Der Körper erwirbt keine **Toleranz** für Malononitril; eine leichte giftige Dosis täglich wochenlang wiederholt verursachte immer wenigstens denselben Grad von Vergiftung. Wiederholte zeitlich voneinander getrennte Injektionen von Bruchteilen der tödlichen Dosis machen den Körper empfindlicher für das Gift; dies rührt nach Heymans und Masoin von der Entziehung des Schwefels aus dem Körper her, welcher für eine entgiftende Wirkung notwendig ist<sup>1)</sup>.

<sup>1)</sup> J. F. Heymans et P. Masoin, Arch. intern. de Pharmacodyn. et de Therap. 7, 297 (1900); Bulletin de l'Acad. Roy. de Méd. de Belg. (4) 14, 209 (1900).

**Bernsteinsäuredinitril.**

(Äthylendicyanid, Butandinitril).



Es gab keinen Wachstum von *Aspergillus niger* in einer 1 proz. Lösung dieses Nitrils<sup>1</sup>).

Äthylencyanid ist nicht reizend, wenn es lokal appliziert wird. Die Symptome (Hunde, Kaninchen, Tauben)<sup>2</sup>) sind sehr ähnlich denjenigen, welche von Malononitril erzeugt werden, wobei die Lähmung besonders deutlich ist; selbst mit großen Dosen können jedoch Symptome (abgesehen vom Erbrechen, Hunde) nicht während 1 oder 2 Stunden erscheinen und der Tod kann erst nach 2 oder 3 Tagen eintreten.

Ein Teil des CN wird im Harn als Sulfoeyanat ausgeschieden; dies fängt sehr langsam an, was wahrscheinlich die Tatsache erklärt, daß, wenn eine tödliche Dosis in geteilten Dosen gegeben wird, es kein Anzeichen einer entgiftenden Wirkung des Körpers in 6 bis 8 Stunden gibt<sup>3</sup>).

Es kann ungefähr 10 mal die tödliche Dosis durch  $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$  (Säugetiere) neutralisiert werden; es gibt keine antidote Wirkung bei der Taube, vielleicht weil Sulfoeyanat in genügender Menge gebildet wird, um an sich tödlich zu sein<sup>4</sup>).

Nach Gérard und Leroy<sup>5</sup>) bilden Extrakte vom Dünndarm, entweder allein oder mit Extrakten von Pankreas etwas Bernsteinsäure aus diesem Nitril<sup>6</sup>).

Tödliche Dosen. Siehe Tabelle S. 812—813.

**n-Brenzweinsäuredinitril.**

(Propylencyanid, Pentandinitril.)



Dieses Nitril ist nicht reizend, wenn es lokal appliziert wird. Intravenös injiziert verschwindet es aus dem Blute<sup>6</sup>) ebenso rasch wie Malononitril.

Die Symptome<sup>7</sup>), welche beim Kaninchen erzeugt werden, sind jenen von Bernsteinsäurenitril verursachten ähnlich; sie entwickeln sich jedoch rascher. Die Zeit des Erscheinens der Symptome steht zwischen der von Bernsteinsäurenitril (1 bis 2 Stunden) und Malononitril (20 Minuten) verursachten; die tödliche Dosis liegt auch zwischen diesen beiden Nitrilen. Beim Hund ist Erbrechen gewöhnlich das erste Symptom; nach einigen Stunden oder selbst Tagen erscheinen Krämpfe und Lähmung. Selbst mit tödlichen Dosen können die Symptome mehrere Tage andauern. Ähnliche Symptome kommen bei der Taube vor.

Ein Teil des CN wird als Sulfoeyanat (Säugetiere) ausgeschieden und Natriumthiosulfat übt eine antidote Wirkung aus (Erholung nach 10 oder 11 mal der tödlichen Dosis); bei der Taube hat es keine antidote Wirkung.

Tödliche Dosen. Siehe Tabelle S. 812—813.

**5. Nitrile von ungesättigten Säuren.****1. Äthylenreihe.**

Nitril der Acrylsäure (Propennitril,  $\text{CH}_2:\text{CH}\cdot\text{CN}$ )<sup>8</sup>).

Crotonsäurenitril ( $\text{CH}_3\cdot\text{CH}:\text{CH}\cdot\text{CN}$ )<sup>8</sup>).

Zimtsäurenitril ( $\text{C}_6\text{H}_5\text{CH}:\text{CH}\cdot\text{CN}$ ). Die Symptome (beim Meerschweinchen und Kaninchen), welche von diesem Nitril erzeugt werden, sind wesentlich diejenigen von HCN. Nach den vorhandenen Daten scheint das Molekül fast gleichgiftig zu sein.

<sup>1</sup>) F. Czapek, Beiträge z. chem. Physiol. u. Pathol. **1**, 538 (1902); **2**, 557 (1902).

<sup>2</sup>) J. F. Heymans et P. Masoin, Arch. intern. de Pharmacodyn. et de Thérap. **3**, 77 (1897). — J. Schumacher, Beitrag zur Kenntnis der Wirkung des Äthylencyanids. Diss. Kiel 1897.

<sup>3</sup>) J. F. Heymans et P. Masoin, Arch. intern. de Pharmacodyn. et de Thérap. **7**, 297 (1900).

<sup>4</sup>) J. Meurice, Arch. intern. de Pharmacodyn. et de Thérap. **7**, 11 (1900).

<sup>5</sup>) E. Gérard, et J. Leroy, Journ. de Pharm. et de Chim. (7) **5**, 329 (1912).

<sup>6</sup>) J. F. Heymans et P. Masoin, Arch. intern. de Pharmacodyn. et de Thérap. **8**, 1 (1901).

<sup>7</sup>) J. F. Heymans et P. Masoin, Ibid. **3**, 77 (1897).

<sup>8</sup>) A. Desgrez, Compt. rend. de l'Acad. des Sc. **153**, 895 (1911).

Mit etwas höheren Dosen wie die tödliche Dosis, trat der Tod beim Kaninchen fast ebenso rasch ein wie nach  $\text{HCN}^{1)}$  <sup>2)</sup>.

Tödliche Dosen für die vorstehenden Nitrile siehe Tabelle S. 812—813.

## 2. Acetylenreihe.

Propionlnitril (Cyanacetylen,  $\text{CH} : \text{C} \cdot \text{CN}^{3)}$ ). Dieses Nitril verursacht bei Kaninchen und Meerschweinchen beschleunigte Atmung, zuerst regelmäßig und voll, dann rasch und oberflächlich, dann langsam, dyspnoeisch und unterbrechend; es erscheint Lähmung, welche in den vorderen Extremitäten beginnt; das Herz wird schwach; es kommen einige Krämpfe vor; die Reflexe verschwinden und der Tod tritt ein, wenn Atemlähmung erfolgt. Es wird nicht im Körper durch Natriumthiosulfat neutralisiert.

Nitril der Acetylendicarbonsäure (Dicyanacetylen,  $\text{CN} \cdot \text{C} : \text{C} \cdot \text{CN}^{4)}$ ). Die von diesem Nitril erzeugten Symptome sind im wesentlichen die von Propionlnitril verursachten, aber es ist weniger giftig und wird durch Natriumsulfat ( $1\frac{1}{2}$  mal die tödliche Dosis) entgiftet.

Nitril der Phenylpropionsäure, ( $\text{C}_6\text{H}_5 \cdot \text{C} : \text{C} \cdot \text{CN}^{5}$ ). Das Molekül dieses Nitrils ist praktisch isotoxisch mit dem des  $\text{HCN}$ .

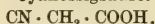
Nitril der Amyl-acetylenearbonsäure, ( $\text{C}_5\text{H}_{11} \cdot \text{C} : \text{C} \cdot \text{CN}^{6}$ ).

Nitril der Hexyl-acetylenearbonsäure. ( $\text{C}_6\text{H}_{13} \cdot \text{C} : \text{C} \cdot \text{CN}^{6}$ ).

Tödliche Dosen für die vorstehenden Nitrile siehe Tabelle S. 812—813.

## 6. Säuren, welche eine CN-Gruppe enthalten.

### Cyanessigsäure.



CN scheint von dieser Substanz im tierischen Körper nicht abgespalten zu werden; Natriumthiosulfat hat beim Kaninchen<sup>6)</sup> oder Taube<sup>7)</sup> keine entgiftende Wirkung gegen dasselbe (oder gegen den Äthylester). Fiquet<sup>8)</sup> verglich die Symptome mit jenen des Acetonitril.

Es gab etwas Wachstum von *Aspergillus niger* in einer 1 und 4proz. Lösung<sup>9)</sup>. Beim Frosch verursachte Cyanessigsäure Lähmung ohne irgend ein Anzeichen von Reizung; beim Kaninchen erzeugt das Natriumsalz Dyspnoe, Krämpfe und Lähmung. Barthe und Ferré<sup>10)</sup> geben an, daß der Methylester von Cyanessigsäure in großen Dosen rasch die Anzahl von Herzschlägen beim Frosch vermindert und rasche Atmung, dann Lähmung, Verlust der Reflexe und Tod nach mehreren Stunden bewirkt; der Äthylester verursacht ähnliche Symptome<sup>11)</sup>. Beim Kaninchen und Meerschweinchen verursacht der Methylester Betäubung, beschleunigte und dann tiefe Atmung; etwas davon wird durch die Lungen ausgeschieden<sup>12)</sup>. Man sagt, daß er diuretisch ist. Der Äthylester bewirkt bei der Taube Dyspnoe, Krämpfe und Lähmung<sup>13)</sup>.

Tödliche Dosen siehe Tabelle S. 812—813.

Der Dimethylester der Cyanbernsteinsäure ( $\text{CO}_2\text{CH}_3 \cdot \text{CH}(\text{CN}) \cdot \text{CH}_2\text{CO}_2\text{CH}_3$ ) verursacht nach Barthe und Ferré bei Fröschen und Kaninchen ähnliche Symptome, wie sie von dem Methylester der Cyanessigsäure erzeugt werden, außer daß sie weniger heftig sind; er ist weniger giftig für das Herz des Frosches. Etwas davon wird beim Kaninchen durch die Lungen ausgeschieden.

Cyanacetamid ( $\text{CN} \cdot \text{CH}_2 \cdot \text{CONH}_2$ ) ist giftiger für Mäuse als Cyanessigsäure, aber die tödliche Dosis variiert mit der Diät und anderen (unbestimmten) Einflüssen; bei der Maus

<sup>1)</sup> E. Fiquet, Ibid. **130**, 942 (1900). — C. Labussi ère, Recherches sur l'acétonurie et le coma diabétique. Thèse de Paris 1900.

<sup>2)</sup> E. Fiquet, Arch. intern. de Pharmacodyn. et de Thérap. **7**, 307 (1900).

<sup>3)</sup> A. Desgrez, Compt. rend. de l'Acad. des Sc. **152**, 1707 (1911); **153**, 895 (1911); Compt. rend. de la Soc. de Biol. **70**, 944 (1911).

<sup>4)</sup> A. Desgrez, l. c.

<sup>5)</sup> A. Desgrez, Compt. rend. de l'Acad. des Sc. **153**, 895 (1911).

<sup>6)</sup> R. Verbrugge, Arch. intern. de Pharmacodyn. et de Thérap. **5**, 161 (1899).

<sup>7)</sup> J. Meurice, Ibid. **7**, 11 (1900).

<sup>8)</sup> E. Fiquet, Ibid. **7**, 307 (1900); Compt. rend. de l'Acad. des Sc. **130**, 942 (1900).

<sup>9)</sup> F. Czapek, Beiträge z. chem. Physiol. u. Pathol. **2**, 557 (1902).

<sup>10)</sup> Barthe et G. Ferré, Arch. de Physiol. (5) **4**, 488 (1893).

<sup>11)</sup> R. Verbrugge, l. c.

<sup>12)</sup> Barthe u. G. Ferré, l. c.

<sup>13)</sup> J. Meurice, l. c.



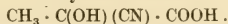
waren es 0,41 bis 1,5 mg pro Gramm; Schilddrüsenfütterung hat eine Schutzwirkung, da 3,2 mg pro Gramm notwendig sind, um Mäuse zu töten; die Kontrolltiere (selbe Diät ohne Schilddrüse) starben von 1 mg pro Gramm (Hunt).

Cyanacethylharnstoff ( $\text{NH}_2 \cdot \text{CO} \cdot \text{NH} \cdot \text{CO} \cdot \text{CH}_2 \cdot \text{CN}$ ) ist noch etwas giftiger als Cyanacetamid; die tödliche Dosis für Mäuse variierte (mit der Diät) von 0,17 bis 0,27 mg pro Gramm; Schilddrüsenfütterung hatte eine außerordentliche leichte Schutzwirkung (Hunt).

Der Trimethylester von  $\beta$ -Cyantricarbaldehydsäure ( $\text{CO}_2\text{CH}_3 \cdot \text{CH}_2 \cdot \text{C}(\text{CN}) \cdot \text{CO}_2\text{CH}_3$ ;  $\text{CH}_2 \cdot \text{CO}_2\text{CH}_3$ ) ist nicht giftig für Frösche und Kaninchen.

Oenanthyldicyanessigsäure ist nach Fiquet<sup>1)</sup> etwas giftig.

#### $\alpha$ -Cyanmilchsäure.



Die von dieser Verbindung erzeugten Symptome<sup>2)</sup> sind im wesentlichen die von HCN, obgleich Kastein behauptet, daß sie beim Kaninchen und der Taube keine so heftigen Krämpfe erzeugt, und bei letzterem Tier keine so reizenden Wirkungen auf die Atmung erzeugt. Das Molekül ist isotoxisch mit dem von HCN für die Maus und das Kaninchen; es ist etwas weniger giftig (1,8 mal), nach Kasteins Angaben, für die Taube.

Tödliche Dosen siehe Tabelle Seite 812—813.

#### $\alpha$ -Cyanzimsäure.

(Phenpropenylsäure-1<sup>2</sup>-Methylnitril.)



Diese Verbindung (neutralisiert mit Soda) verursacht beim Meerschweinchen und Kaninchen unregelmäßige Atmung, Dyspnoe, erweiterte Pupillen, Krampfbewegungen, Lähmung und Tod in kurzer Zeit (8 bis 44 Minuten<sup>3)</sup><sup>4)</sup>. Die Symptome scheinen wesentlich die der HCN-Vergiftung zu sein, aber das Molekül ist viel weniger (vielleicht 12 mal) giftig als das von HCN.

Tödliche Dosen.

Meerschweinchen: Intraperitoneal: 0,25 g per Kilo<sup>3)</sup><sup>4)</sup>.

Kaninchen: Intravenös: ca. 0,2 g per Kilo (?); 0,13 g per Kilo heftige Symptome aber Erholung; 0,3 g per Kilo, Tod in 8 Minuten<sup>4)</sup>.

Nach Fiquet<sup>4)</sup> vermindert die Einführung einer OH-Gruppe in die Phenylgruppe der obigen Säure (was zu den drei  $\alpha$ -Cyan- $\beta$ -Oxyphenylakrylsäuren führt) die Giftigkeit, aber die Wirkung variiert mit der Stellung der OH-Gruppe. Die tödliche Dosis der Orthoverbindung (neutralisiert mit Soda) für das Meerschweinchen (intraperitoneal) war 0,5 g per Kilo; der Paraverbindung ungefähr 1 g; 3 g der Metaverbindung hatte wenig Wirkung (0,72 g per Kilo, intravenös, tödlich für Kaninchen). Die Ortho- und Paraverbindungen hatten wenig Wirkung auf die Atmung und mehr Wirkung auf das Nervensystem als es die meisten Cyanogenverbindungen hatten. Wenn injiziert, verursachten sie Schmerzen.

Die Tabelle (Seite 812 und 813) zeigt (I) die tödlichen Dosen (subcutane Injektion) der verschiedenen Nitrile; auch (II) ihre molekulare Giftigkeit im Vergleich zu der von  $\text{HCN}=1^5$ ).

<sup>1)</sup> E. Fiquet, Arch. intern. de Pharmacodyn. et de Thérap. **7**, 307 (1900).

<sup>2)</sup> W. Kastein, Beitrag zur Kenntnis der Wirkung der  $\alpha$ -Cyan- $\beta$ -Milchsäure. Diss. Kiel 1896. — Siehe auch R. Müller, Beitrag zur Kenntnis der Wirkung des cyanmilchsauren Kaliums. Diss. Kiel 1897.

<sup>3)</sup> E. Fiquet, Compt. rend. de l'Acad. des Sc. **130**, 942 (1900).

<sup>4)</sup> E. Fiquet, Arch. intern. de Pharmacodyn. et de Thérap. **7**, 307 (1900).

<sup>5)</sup> Die tödlichen Dosen vieler dieser Verbindungen variieren stark, je nach der Diät und anderen Faktoren; daher kann keine einzige „tödliche Dosis“ in vielen Fällen gegeben werden. Wenn irgend möglich sind Dosen ausgewählt worden, welche direkt mit jenen von anderen Verbindungen vergleichbar sind; z. B. wurden die tödlichen Dosen einer Anzahl von Verbindungen häufig am selben Tage an Mäusen bestimmt, welche unter derselben Diät und unter denselben Bedingungen gehalten worden waren. Unglücklicherweise waren jedoch viele von den vorhandenen tödlichen Dosen unter Bedingungen bestimmt worden, welche nicht zu vergleichen waren; die Vergleiche sind daher oft nur annähernd richtig.

	Mol. Wt.	Tödliche Dosen					
		Maus		Kaninchen		Tauben	
		mg per g	HCN = 1	mg per k	HCN = 1	mg per g	HCN = 1
I.							
Cyanwasserstoff, HCN . . . . .	27	0,005	1	2	1	0,0015	1
Acetonitril, CH <sub>3</sub> CN . . . . .	41	0,7 <sup>1)</sup>	92,2	120	39,51	4	1756,1
Aminoacetonitril, NH <sub>2</sub> · CH <sub>2</sub> · CN · H <sub>2</sub> SO <sub>4</sub> . . . . .	154,1	2,5	87,6				
Diäthylaminoacetonitril HCl, (C <sub>2</sub> H <sub>5</sub> ) <sub>2</sub> · NCH <sub>2</sub> · CN · HCl . . . . .	148,5	0,031	1,13				
Diäthylaminoacetonitriljodmethylat, (C <sub>2</sub> H <sub>5</sub> ) <sub>2</sub> · N(CH <sub>3</sub> J) · CH <sub>2</sub> · CN . . . . .	253,9	0,25	5,32				
Nitril-d-α-Amino-α-phenylelessigsäure HCl C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> · CH(NH <sub>2</sub> ) · CN · HCl . . . . .	168	0,280	9,00				
Phenylaminoacetonitril, C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> · NH · CH <sub>2</sub> · CN . . . . .	132	0,055	2,25				
Tolylaminoacetonitril (o), C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> (CH <sub>3</sub> ) · NH · CH <sub>2</sub> · CN . . . . .	146	0,091	3,37				
Tolylaminoacetonitril (p) . . . . .	146	0,1	3,70				
Piperidoacetonitril, C <sub>5</sub> H <sub>10</sub> N · CH <sub>2</sub> · CN . . . . .	124	0,058	2,53				
Nitriloacetonitril, N(CH <sub>2</sub> · CN) <sub>3</sub> . . . . .	134	0,037	1,5				
Propionitril, CH <sub>3</sub> · CH <sub>2</sub> · CN . . . . .	55	0,04 <sup>2)</sup>	3,56	25	6,14	1,25	409,1
Nitril-d-α-Aminopropionsäure HCl, CH <sub>3</sub> CH(NH <sub>2</sub> )CN · HCl . . . . .	106	0,037	1,9				
α-Diäthylaminopropionsäurenitril, CH <sub>3</sub> · CH · N(C <sub>2</sub> H <sub>5</sub> ) <sub>2</sub> · CN . . . . .	126	0,022	0,94				
α-Diäthylaminopropionsäurenitriljod- methylat, CH <sub>3</sub> · CH · N(C <sub>2</sub> H <sub>5</sub> ) <sub>2</sub> · CH <sub>3</sub> J · CN . . . . .	267,9	0,4	8,06				
n-Butyronitril, CH <sub>3</sub> · CH <sub>2</sub> · CH <sub>2</sub> · CN . . . . .	69	0,015	1,17	10	1,96	1,1	287,0
iso-Butyronitril, (CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> · CH · CN . . . . .	69			9	1,76	2,5	652,2
Nitril-d-α-Amino-isobuttersäure HCl, (CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> C(NH <sub>2</sub> )CN · HCl . . . . .	115	0,024	1,1				
n-Valeronitril, CH <sub>3</sub> · CH <sub>2</sub> · CH <sub>2</sub> · CH <sub>2</sub> · CN . . . . .	83	0,22	14,3				
iso-Valeronitril, (CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> · CH · CH <sub>2</sub> · CN . . . . .	83	0,11	7,15	45	7,32	1,25	271,1
iso-Capronitril, (CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> · CH · CH <sub>2</sub> · CH <sub>2</sub> · CN . . . . .	97	0,33	18,4	90	12,5	0,29	53,8
Benzonitril, C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> CN . . . . .	103	0,18	9,44	200	26,2	0,5	87,4
o-Toluylsäurenitril, CH <sub>3</sub> · C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> · CN . . . . .	117			600	69,2	0,5	76,9
p-Toluylsäurenitril . . . . .	117			1000	115,4		
Benzylecyanid, C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> · CH <sub>2</sub> · CN . . . . .	117	0,032	1,48	50	5,77	0,12	18,3
p-Oxybenzylecyanid, (OH)C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> · CH <sub>2</sub> · CN . . . . .	133	0,080	3,25				
Diäthylaminophenylelessigsäurenitril, . C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> · CH · N(C <sub>2</sub> H <sub>5</sub> ) <sub>2</sub> · CN . . . . .	188	0,025	0,72				

<sup>1)</sup> Variiert mit Diät, Jahreszeit, Schilddrüsenfütterung usw. zwischen 0,09 und 5,5 mg pro Gramm. — Tödliche Dosen (subcutan) für Frosch: 9—20 mg pro Gramm; Fledermaus: 4 mg; Ratte: 0,5—3,9 mg; Meerschweinchen: 0,18—0,45 mg; Affe (Macacus rhesus): 0,72—0,8 g pro Kilo.

<sup>2)</sup> Variiert mit Diät usw. zwischen 0,016 und 0,052 mg. Tödliche Dosen (subcutan) für Frosch: 8 mg pro Gramm; Meerschweinchen: 0,034 mg; Hund: 22,4 mg pro Kilo; Affe (Macacus rhesus): weniger als 22,8 mg pro Kilo.

	Mol. Wt.	Tödliche Dosen					
		Maus		Kaninchen		Tauben	
		mg per g	HCN = 1	mg per k	HCN = 1	mg per g	HCN = 1
Formaldehydcyanhydrin, $\text{OH} \cdot \text{CH}_2 \cdot \text{CN}$ . . . . .	57	0,015	1,42				
$\alpha$ -Äthylidenmilchsäurenitril, $\text{CH}_3 \cdot \text{CH}(\text{OH}) \cdot \text{CN}$ . . . . .	71			5	0,94	0,01	2,63
Trichlormilchsäurenitril, $\text{CCl}_3 \cdot \text{CH}(\text{OH}) \cdot \text{CN}$ . . . . .	174,5	0,03	0,92			0,012	1,24
II.							
Cyanwasserstoff, HCN . . . . .	27	0,005	1	2	1	0,0015	1
Acetylchloralcyanhydrin, $\text{CCl}_3 \cdot \text{CH}(\text{O} \cdot \text{CH}_3\text{CO}) \cdot \text{CN}$ . . .	216,4	0,0318	0,79	15,78	0,98	0,0203	1,6
$\alpha$ -Oxy-n-Buttersäurenitril, $\text{CN} \cdot \text{CH}(\text{OH}) \cdot \text{CH}_2 \cdot \text{CH}_3$ . . . .	85					0,008	1,69
$\beta$ -Oxy-n-Buttersäurenitril, $\text{CN} \cdot \text{CH}_2 \cdot \text{CH}(\text{OH}) \cdot \text{CH}_3$ . . . .	85					5	1058,8
$\gamma$ -Oxy-n-Buttersäurenitril, $\text{CN} \cdot \text{CH}_2 \cdot \text{CH}_2 \cdot \text{CH}_2(\text{OH})$ . . . .	85					> 5	
Oxyisobuttersäurenitril, $\text{CN} \cdot \text{C}(\text{OH}) \cdot (\text{CH}_3)_2$ . . . . .	85	0,017	1,08			0,005	1,06
$\alpha$ -Methyl- $\alpha$ -Oxybuttersäurenitril, $\text{C}_2\text{H}_5 \cdot \text{C}(\text{CH}_3\text{OH}) \cdot \text{CN}$ . . . . .	99	0,018	0,98				
$\alpha$ -Oxyisovaleriansäurenitril, $(\text{CH}_3)_2 \cdot \text{CH} \cdot \text{CH}(\text{OH}) \cdot \text{CN}$ . . . .	99						
$\alpha$ -Oxyisobutylessigsäurenitril, $(\text{CH}_3)_2 \cdot \text{CH} \cdot \text{CH}_2 \cdot \text{CH}(\text{OH}) \cdot \text{CN}$ .	113	0,024	1,15				
Triacetonalcyanhydrin, $\text{NH} \langle \text{C}(\text{CH}_3)_2 \text{CH}_2 \rangle \text{C}(\text{OH})(\text{CN})$	182	0,126	3,73	26,5	2,08	0,119	11,76
Mandelsäurenitril, $\text{C}_6\text{H}_5 \cdot \text{CH}(\text{OH}) \cdot \text{CN}$	113	0,023	0,93	6	0,61	0,022	2,98
Dicyan, $(\text{CN})_2$ . . . . .	52			13	3,38	0,009	3,12
Malonsäurenitril, $\text{CN} \cdot \text{CH}_2 \cdot \text{CN}$ . . .	66	0,01	0,82	6	1,23	0,08	21,8
Bernsteinsäurenitril, $\text{CN} \cdot (\text{CH}_2)_2 \cdot \text{CN}$ . . . . .	80	0,1 <sup>1)</sup>	6,75	36	6,08	2,0	450,0
n-Brenzweinsäurenitril, $\text{CN} \cdot (\text{CH}_2)_3 \cdot \text{CN}$ . . . . .	94	0,04 <sup>2)</sup>	2,30	18	2,48	1,2	229,8
Nitril-d-Acrylsäure, $\text{CH}_2 \cdot \text{CH} \cdot \text{CN}$ . . . . .	53			85 <sup>3)</sup>			
Crotonsäurenitril, $\text{CH}_3\text{CH} \cdot \text{CHCN}$ . . . . .	66			60 <sup>3)</sup>			
Zimmtsäurenitril, $\text{C}_6\text{H}_5 \cdot \text{CH} \cdot \text{CH} \cdot \text{CN}$ . . . . .	129			20,3 <sup>3)</sup>			
Propionitril, $\text{CH}_3 \cdot \text{C} \cdot \text{CN}$ . . . . .	51			14,7 <sup>3)</sup>			
Nitril-d-Phenylpropionsäure $\text{C}_6\text{H}_5 \text{C} \cdot \text{C} \cdot \text{CN}$ . . . . .	127			10,0 <sup>3)</sup>			
Cyanessigsäure, $\text{CN} \cdot \text{CH}_2 \cdot \text{COOH}$ . .	85			2000	317,6	1,75	370,6
Cyanessigsäure, $\text{CN} \cdot \text{CH}_2 \cdot \text{COONa}$ . .	107	4,4	222,1				
Cyanessigsäure-Äthylester, $\text{CN} \cdot \text{CH}_2 \cdot \text{COO} \cdot \text{C}_2\text{H}_5$ . . . .	113			1500	179,2	1,75	278,8
Cyanacetamid, $\text{CN} \cdot \text{CH}_2 \cdot \text{CONH}_2$ . .	84	0,6	38,6				
Cyanacetylarnstoff, $\text{NH}_2 \cdot \text{CO} \cdot \text{NHCO} \cdot \text{CH}_2 \cdot \text{CN}$ . .	127	0,22	9,35				
$\alpha$ -Cyanmilchsäure, $(\text{CH}_3 \cdot \text{C}(\text{OH})(\text{CN}) \cdot \text{COOH}$ . . . .	115	0,037	1,74	19,79	2,33	0,0202	3,16

<sup>1)</sup> Variiert mit der Diät; Schilddrüsenfütterung hat eine antidote Wirkung.<sup>2)</sup> Variiert mit der Diät.<sup>3)</sup> Intravenös; Tod in 10 Minuten.



## 7. Allgemeine Betrachtungen.

### Beziehung zwischen chemischer Konstitution und Giftigkeit der Nitrile.

In der Tabelle (S. 812—813) sind die vorhandenen und vergleichbaren Daten zusammengestellt, die die molekulare Giftigkeit der meisten oben betrachteten Verbindungen zeigen; aus den bereits erwähnten Gründen sind manche von diesen Zahlen absolut nicht befriedigend.

**Molekulargewicht.** Es gibt keine bestimmte und konstante Beziehung zwischen der Giftigkeit und dem Molekulargewicht, wie aus folgendem zu sehen ist:

1. Bei den Nitrilen der normalen Fettsäurereihe (HCN ausgeschlossen) nimmt die Giftigkeit (für Mäuse, Kaninchen, Tauben, Frösche) mit dem Molekulargewicht zu (aber nicht in irgendeinem konstanten Verhältnis), von Acetonitril zu Butyronitril; das Molekül der letzteren ist für Säugetiere fast isotoxisch mit HCN. Mit dem nächsten Homologen (Valeronitril) nimmt jedoch die Giftigkeit wieder ab (wenigstens bei der Maus). Die hemmende Wirkung dieser Nitrile auf Gärungs- und Oxydationsprozesse durch Zellen, nimmt mit dem Molekulargewicht zu.

2. Die Giftigkeit der Moleküle der Dinitrile für den Frosch nimmt mit zunehmendem Molekulargewicht ab, obgleich in keinem beständigen Verhältnis; bei der Taube nimmt sie bis zum 3. Gliede ab (Nitril von Bernsteinsäure), worauf sie wieder zunimmt. Bei Säugetieren ist die Giftigkeit des zweiten Gliedes größer als die des ersten; das dritte Glied ist weniger giftig als das zweite, und das vierte ist giftiger als das dritte.

3. Die Giftigkeit der Isoverbindungen der Fettsäurereihe nimmt (von dem Isobutyro- zu dem Isocapronitril) beim Frosch und der Taube zu, nimmt aber bei dem Kaninchen und der Maus ab.

4. In der aromatischen Reihe nimmt die Giftigkeit für den Frosch und die Taube vom Benzonitril zu o-Toluylsäurenitril zu; beim Kaninchen nimmt sie ab. Benzylcyanid war viel giftiger bei allen warmblütigen Tieren aber weniger giftig für den Frosch als o-Toluylsäurenitril.

**Normale und Isoverbindungen.** Normales Butyronitril ist giftiger für den Frosch und die Taube, als die Isoverbindung; es gibt einen geringen Unterschied in ihrer Giftigkeit für das Kaninchen. Bei der Maus ist Isovaleronitril giftiger als die normale Verbindung.

**Einfluß einer OH-Gruppe.** Eine OH-Gruppe in der  $\alpha$ -Stellung zu dem CN, vermehrt stark die Giftigkeit, sowohl in der Fett- wie in der aromatischen Reihe. In den meisten Fällen macht sie das Molekül isotoxisch mit dem von HCN. Die Oxynitrile (Mandelsäure- und Milchsäurenitrile) hatten eine größere hemmende Wirkung auf die spontane Oxydation von Cystein als Capronitril. Milchsäurenitril war giftiger für Algen und Fungi als es Nitrile waren, welche keine OH-Gruppe enthalten.

Eine OH-Gruppe hatte eine fast gleichgroße Wirkung in einer  $\alpha$ -Cyan-säure ( $\alpha$ -Cyanmilchsäure).

Eine OH-Gruppe nicht in der  $\alpha$ -Stellung verminderte die Giftigkeit ( $\beta$ -Oxy-n-Buttersäurenitril war  $3\frac{1}{2}$  mal weniger giftig als n-Buttersäurenitril; die  $\gamma$ -Oxyverbindung war noch weniger giftig). Eine OH-Gruppe in der Phenylgruppe von Benzylcyanid und  $\alpha$ -Cyanzimsäure setzte die Giftigkeit herab; in der letzteren Verbindung war die Ortho-Oxy am meisten, die Meta-Oxy-Verbindung bei weitem am wenigsten giftig. (Die Einführung von einer Methylgruppe

in die Phenylgruppe von Phenylaminoacetonitril verminderte die Giftigkeit; die Ortho- war etwas giftiger als die Paraverbindung.)

**Einfluß von doppelten und dreifachen Bindungen.** Von den Nitrilen, welche dieselbe Anzahl von C-Atomen haben, sind jene mit einer C:C-Gruppe giftiger, als es die mit gesättigten Gruppen sind; jene mit einer C:C-Gruppe sind giftiger als jene mit einer doppelten Bindung (Unterschied weniger deutlich in Verbindungen, welche eine Phenylgruppe enthalten). Die Moleküle von manchen diesen Verbindungen sind praktisch isotoxisch mit jenen von HCN. So hat eine doppelte oder dreifache Bindung eine analoge Wirkung zu der von einer OH-Gruppe in der  $\alpha$ -Stellung (siehe unten).

**Phenylgruppe.** Eine für ein H-Atom substituierte  $C_6H_5$ -Gruppe vermehrte in allen Fällen die Giftigkeit jedoch weniger als eine  $CH_3$ -Gruppe in derselben Stellung.

**Aminogruppe.** Die Einführung einer  $NH_2$ -Gruppe in  $CH_3CN$  oder  $CH_3CH_2CN$  ( $\alpha$ -Stellung) hat praktisch keine Wirkung auf die Giftigkeit; die Substitution des Wasserstoffs der  $NH_2$ -Gruppe durch  $(C_2H_5)_2$ , erhöhte die Giftigkeit in beiden Fällen stark, indem das Molekül isotoxisch mit HCN wurde. Die Einführung einer Diäthylaminogruppe in Propionitril oder Acetonitril machten das Molekül der neuen Verbindungen so giftig wie das von HCN ist. Die Addition von  $CH_3I$  zu den N der  $N(C_2H_5)_2$ -Gruppen in den obigen Verbindungen verminderte die Giftigkeit. Die Substitution einer Phenyl- oder Toluylgruppe für eines der H-Atome des  $NH_2$  von Aminoacetonitril erhöht stark die Giftigkeit. Die Substitution einer  $NH_2$ -Gruppe für eines der H-Atome der  $CH_2$ -Gruppe von Benzylcyanid verminderte die Giftigkeit. Piperidoacetonitril war auch viel giftiger (ungefähr 37 mal) als Acetonitril.

**Carboxylgruppe.** Die Einführung einer  $COOH$ -Gruppe in ein Nitril vermindert die Giftigkeit für Säugetiere (aber nicht für den Frosch und die Taube).

Der Äthylester von Cyanessigsäure war giftiger (Kaninchen und Taube), als es die Säure selbst war. Die verminderte Giftigkeit in der Reihe der Methyl-ester von Cyanessigsäure, Cyanbernsteinsäure und  $\beta$ -Cyantricarballylsäure kann von der Zunahme in der Anzahl von Carboxylgruppen herrühren. Die Substitution einer  $COOH$ -Gruppe für eine der CN-Gruppen in ein Dinitril (Malonsäuredinitril) verminderte die Giftigkeit für alle Tierklassen sehr (271 mal bei der Maus).

Eine Amid-Gruppe (wenigstens bei Acetonitril) vermehrte die Giftigkeit (Giftigkeit des Moleküls von Cyanacetamid mehr als doppelt so groß als die von Acetonitril). Die Einführung von einer  $NH_2 \cdot CO \cdot NHCO$ -Gruppe in Acetonitril erhöhte die Giftigkeit noch mehr (Cyanacetylharnstoff 10 mal so giftig wie Acetonitril).

**Wirkungsweise der Nitrile.** Eine der interessantesten Fragen in bezug auf die Nitrile ist, inwieweit ihre physiologische Wirkung von der Cyangruppe herrührt; wenige von den Verbindungen sind hinreichend untersucht worden, um positive Schlüsse über diesen Punkt zuzulassen. Der Fall ist am klarsten in bezug auf Cyanhydrine, deren Wirkung fast identisch mit der von HCN ist und dessen Moleküle annähernd isotoxisch mit denen von HCN sind; die Verbindungen werden in einem beträchtlichen, aber variierenden Grade nach der Gleichung  $R \cdot CH(OH)CN \rightleftharpoons R \cdot CHO + HCN$  dissoziiert. Die geringen, beobachteten Differenzen in der relativen Giftigkeit dieser Nitrile und den Variationen in den tödlichen Perioden, rühren wahrscheinlich größtenteils von dem Umfange dieser Dissoziation her.

Desgrez nimmt an, daß die große Giftigkeit der Nitrile von gewissen ungesättigten Säuren (von denen einige isotoxisch mit HCN sind) davon herrührt, daß sie im Körper in  $\alpha$ -Hydroxynitrile umgewandelt werden, indem sie die Elemente des Wassers aufnehmen; er schloß jedoch, daß diese Annahme überflüssig ist, denn er fand, daß die Amide der ungesättigten Säuren giftiger sind als die Amide der entsprechenden gesättigten Säuren, und er vermutete, daß die Nichtsättigung die Giftigkeit in beiden Fällen erklären könne. (Es wurden nur wenige Amide untersucht und bei ihnen waren die Unterschiede in der Giftigkeit nicht vergleichbar mit jenen, welche bei den gesättigten und nichtgesättigten Nitrilen beobachtet wurden.)

Es gibt eine Reihe von Tatsachen, welche darauf hinweisen, daß die giftige Wirkung von gewissen anderen Nitrilen von der Bildung von HCN im Körper herrührt. Unter diesen sind:

1. die allgemeine Ähnlichkeit der Symptome mit jenen des HCN; einige von diesen (auf Grund ihrer relativen leichten Giftigkeit und der langen Periode, ehe der Tod eintritt), welche weit entfernt von HCN zu sein scheinen, sind mit letzteren durch Verbindungen, welche alle Grade des Unterschiedes aufweisen, verknüpft.

2. Von größerer Bedeutung ist die Tatsache, daß Stoffwechselprozesse durch manche der Nitrile in derselben Weise wie durch HCN beeinflußt werden; so sind die Wirkungen von Aceto-, Propio-, Butyro- und Malonsäurenitril auf den Gasstoffwechsel dieselben, wie die von Lactonitril und HCN; Acetonitril hat dieselbe Wirkung auf den Schwefelstoffwechsel wie HCN.

3. Der CN von vielen Nitrilen wird teilweise als Sulfocyanat ausgeschieden, wie es der CN von HCN wird, was zeigt, daß der CN aus dem Rest des Moleküls abgespalten wird; dies kann jedoch vorkommen, nachdem die giftige Wirkung ausgeübt worden ist (durch das ganze Molekül oder auf eine andere Weise). Die Tatsachen, daß verschiedene Schwefelverbindungen eine entgiftende Wirkung gegen solche Nitrile haben (wie sie gegen HCN haben) und daß sie keine solche Wirkung gegen gewisse Nitrile haben, deren CN nicht als Sulfocyanat ausgeschieden wird, unterstützen jedoch die Ansicht, daß das toxische Agens wenigstens teilweise HCN ist. Die Versuche von Heymans und Masoin über die diachronische Giftigkeit von HCN und von manchen Dinitrilen sind in diesem Zusammenhang von Interesse: es wurde gefunden, daß der Körper in 24 Stunden nur ungefähr dieselben (isomolekularen) Mengen von HCN und Malonsäurenitril entgiften kann. Es würde daher notwendig erscheinen, anzunehmen, daß die entgiftende Fähigkeit des Körpers gegen manche andere Nitrile (besonders Acetonitril) viel größer als die angegebene ist; aber Versuche über die diachronische Vergiftung durch dieselben sind nicht angestellt worden.

Wenn wir die Ansicht annehmen, daß die Giftigkeit der meisten Nitrile (nämlich die der aliphatischen Reihe und diejenige, welche eine  $\alpha$ -Hydroxyl-Gruppe enthalten und bestimmte von jenen der ungesättigten, aber nicht der aromatischen Reihe) ihre Giftigkeit im Körper dem Freiwerden von CN oder von HCN verdanken, und daß der Grad ihrer Giftigkeit und die Geschwindigkeit ihrer Wirkung von dem Umfang und der Geschwindigkeit, mit welcher das CN frei gemacht wird, abhängt, so können wir uns fragen, welches die Einflüsse sind, welche das letztere bestimmen. Wie oben gezeigt wurde, bieten die Hydroxylverbindungen die geringste Schwierigkeit; die Befreiung von HCN scheint größtenteils von einer einfachen Dissoziation des Moleküls herzurühren. Eine mögliche Erklärung der Befreiung des HCN aus den ungesättigten Verbindungen wurde auch angenommen. Einige Vermutungen sind auch über die anderen Nitrile ausgesprochen worden. Hunt, welcher die Aufmerksamkeit auf die Tatsache lenkte,

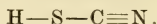


daß ein Teil des  $\text{CH}_3$  von Acetonitril als Ameisensäure ausgeschieden wird, und ferner, daß Methylgruppen in einer Reihe von Verbindungen mit großer Schwierigkeit im Körper oxydiert werden, während  $\text{C}_2\text{H}_5$  und  $\text{C}_3\text{H}_7$ -Gruppen leicht oxydiert werden, nahm an, daß die relative Leichtigkeit, mit welcher die Gruppen in Verbindung mit dem CN im Körper oxydiert werden, ein wichtiger Faktor zur Bestimmung der Giftigkeit ist; dies würde eine Erklärung der geringen Giftigkeit von Acetonitril (langsame Oxydation der Methylgruppe) und der großen Giftigkeit der Propio- und Butyronitrile (raschere Oxydation der  $\text{C}_2\text{H}_5$  und  $\text{C}_3\text{H}_7$ -Gruppen, indem sie so eine raschere Dissoziation des Moleküls und ein rascheres Freiwerden der giftigen CN-Gruppe erlauben, geben. Die stark erhöhte Oxydierbarkeit der Gruppen, welche eine OH-Gruppe enthalten ( $\text{OH} \cdot \text{CH}_2 \cdot \text{CN}$  z. B.) können auch ein Faktor in der größeren Giftigkeit gewisser anderer Verbindungen sein. Der geringe Umfang, bis zu welchem die Phenylgruppe im Körper oxydiert wird, kann erklären, warum kein CN von Benzonitril abgespalten zu werden, und warum dies keinerlei CN-Wirkung zu haben scheint.

Die Diäthylaminoderivate von Aceto- und Propionitril scheinen infolge von HCN zu wirken, denn die Moleküle sind mit dem letzteren isotoxisch und sie werden im großen Umfange durch verschiedene Schwefelverbindungen neutralisiert; eine Hypothese, über die mögliche Art und Weise, in welcher der CN abgespalten wird, existiert nicht. Die Phenylamino- und die Tolylamino-Acetonitrile sind weniger giftig als die obigen und die Schwefelverbindungen haben keine entgiftende Wirkung gegen dieselben; sie können toxiologisch eher zu den substituierten Anilinen, als zu den Cyanverbindungen gehören.

## Rhodanwasserstoff.

(Schwefelcyanwasserstoffsäure. Rhodanwasserstoffsäure. Thiocyanssäure.)



**Eiweißkörper und Enzyme.** Die Wirkung des SCN-Ions auf Eiweiß wird im einzelnen unter „Salzwirkung“ besprochen; da jedoch viele von den physiologischen Wirkungen der Sulfoeyanate der Wirkung des SCN auf das Eiweiß (und Lecithin) zugeschrieben werden, mögen hier einige Worte über diesen Gegenstand gesagt werden; SCN hat eine stark hemmende Wirkung auf die fällende Wirkung der Alkalien auf das Eiweiß in neutralen oder alkalischen (die umgekehrte in sauren) Lösungen; es erleichtert stark die Fällung des Eiweißes durch Erdalkalisalze; sie hat eine hemmende Wirkung auf die fällende Wirkung der Schwermetallsalze, eine beschleunigende Wirkung aber mit starken Lösungen; es setzt den osmotischen Druck von Colloiden nur wenig herab; es vermindert das Quellen von Fibrin (und von Nervengewebe) in Säure und Alkali; es hat keine fällende Wirkung auf Lecithinemulsionen, verursacht aber in starken Lösungen eine Aufhellung derselben; es hemmt stark die Gelatinisation von Glutin usw.; es beschleunigt die Gerinnung des Myogens.

**Enzyme.** Die katalytische Wirkung von Emulsin und Pankreas<sup>1)</sup>, von Milch (auch das Blauwerden von Guajac)<sup>2)</sup> und von Leberextrakt<sup>3)</sup> wird deut-

<sup>1)</sup> J. Jacobson, Zeitschr. f. physiol. Chemie **16**, 340 (1892).

<sup>2)</sup> R. W. Raudnitz, Zeitschr. f. Biol. **42**, 91 (1901). — A. Faitelowitz, Studie zur Kenntnis der Milchkatalase des Wasserstoffsperoxydes und dessen Lähmung durch negative Katalysatoren. Diss. Heidelberg 1904.

<sup>3)</sup> A. S. Loevenhart and J. H. Kastle, Amer. Chem. Journ. **29**, 397 (1903).

lich durch KSCN und  $\text{NH}_4\text{SCN}$  (0,1—1,5%) gehemmt; Raudnitz und Loevenhart und Kastle schrieben diese Wirkung teilweise der Bildung von HCN aus dem Sulfocyanat durch die Wirkung des  $\text{H}_2\text{O}_2$  zu. Die Wirkung der Leberextrakte, Salicylaldehyd zu oxydieren und Nitrate und Pikrinsäure zu reduzieren (Wirkung von Oxydo-Reduktase) wird durch große Mengen (10—20%) von  $\text{NH}_4\text{SCN}$  gehemmt<sup>1)</sup>; die Wirkung von Lipase (Esterase) der Leber auf Äthylbutyrat wurde um 46% von  $\text{NH}_4\text{SCN}$ , 1 : 1250 vermindert<sup>2)</sup>.

Die Sulfocyanate haben eine hemmende Wirkung auf Pepsin; Wróblewski<sup>3)</sup> schrieb sie einer Wirkung auf das Fibrin, Schütz<sup>4)</sup> einer Wirkung auf das Enzym zu. Das  $\text{SCN}$ -Ion war wirksamer als  $\text{CH}_3\text{COO}$ ,  $\text{SO}_4$ ,  $\text{NO}_3$ , I, Br, Cl (in dieser Reihenfolge)<sup>5)</sup>. Die Wirkung von Lab auf Milch wird durch KSCN verzögert<sup>6)</sup>; diese Wirkung wird durch  $\text{CaCl}_2$  neutralisiert<sup>7)</sup>. Wróblewski glaubte, daß die hemmende Wirkung von einer Wirkung auf das Casein herrühre (Bildung einer wahren Lösung, auf welche das Laborment keine Wirkung hat). Die diastatische Wirkung von Pankreasextrakten wurde durch 0,1% KSCN stark gehemmt; auch die Bildung von HCN aus Amygdalin durch Emulsin<sup>8)</sup>.

### Bakterien, höhere Pflanzen, Amöben usw.

Die früheren Versuche über die Wirkungen der Sulfocyanate auf Bakterien, Schimmelpilze usw. wurden von dem Standpunkt der möglichen antiseptischen oder antifermentativen Wirkung des Sulfocyanats des Speichels aus ausgeführt, einer Wirkung, welche ihm von Kletziński<sup>9)</sup>, und mit gewissen Vorbehalten oder Modifikationen, von mehreren späteren Forschern<sup>10)</sup>, und besonders in den letzten Jahren von Zahnärzten<sup>11)</sup>, zugeschrieben wurde. Ein gewisser Grad von selektiver Wirkung auf die niederen Organismen wurde früh erkannt (Leared, Florian).

• Es ist gezeigt worden, daß die alkalischen Sulfocyanate (d. h., das  $\text{SCN}$ -Ion)<sup>12)</sup> eine sehr geringe bactericide oder antiseptische Wirkung haben<sup>13)</sup>.

0,25 bis 1% KSCN verzögerten das Wachstum, hatten aber keine Wirkung auf die Virulenz der verschiedenen Bakterien (Nicolas und Dubief). 10proz. Lösung ließen etwas Wachstum von *Staphylococcus aureus*, *B. Diphtherie* und *Oidium albicans* zu. 0,5 und 1%

<sup>1)</sup> J. E. Abelous et J. Aloy, *Compt. rend. de la Soc. de Biol.* **55**, 1535, 1537 (1903).

<sup>2)</sup> A. S. Loevenhart and G. Pierce, *Journ. of Biol. Chemistry* **2**, 397 (1907).

<sup>3)</sup> A. Wróblewski, *Ber. d. deutsch. chem. Ges.* **28**, 1719 (1895).

<sup>4)</sup> J. Schütz, *Beiträge z. chem. Physiol. u. Pathol.* **5**, 406 (1904). Siehe auch E. Cavazzanie, G. Avite, *I. Policlin. Sez. Med.* (1912), zitiert nach Zentralbl. f. Biochemie u. Biophysik, **14**, 931 (1913). — *Arch. ital. de Biol.* **60**, 36 (1913).

<sup>5)</sup> J. Schütz, l. c. — W. Ringer, *Zeitschr. f. physiol. Chemie* **95**, 195 (1915); *Kolloidzeitung* **19**, 253 (1916).

<sup>6)</sup> A. Wróblewski, l. c.

<sup>7)</sup> H. Reichel u. K. Spiro, *Beiträge z. chem. Physiol. u. Pathol.* **7**, 485 (1906).

<sup>8)</sup> J. Jacobson, l. c.

<sup>9)</sup> V. Kletziński, *Archiv f. physiol. u. pathol. Chemie u. Mikroskopie* **5**, 172 (1852).

<sup>10)</sup> A. Leared, *Proc. Roy. Soc. London* **18**, 16 (1869/70). — L. Florian, *Gaz. méd. de Paris* **60**, 317 (1889). — G. Sanarelli, *Rivista clinica; Arch. ital. di Clinica Med.* **30**, 232 (1891). — R. P. van Calcar, *Kon. Acad. v. Wetensch. te Amsterdam* **12**, 842; zit. nach *Malys Jahresber. d. Tierchemie* **34**, 1088 (1904); und viele andere.

<sup>11)</sup> Siehe z. B.: A. Michel, *Deutsche Monatsschr. f. Zahnkeilh.* **29**, 520 (1911).

<sup>12)</sup> HSCN sollte seinem hohen Grade elektrolytischer Dissoziation entsprechend, stark bactericid sein. A. Edinger u. P. Clemens, *Zeitschr. f. klin. Med.* **59**, 218 (1906).

<sup>13)</sup> A. Edinger, *Deutsche med. Wochenschr.* **21**, 381 (1895); **29**, 515 (1903). — A. Müller, *Zentralbl. f. Bakt. u. Parasitenk.* **17**, I, 705 (1895). — Hugenschmidt, *Annales de l'Inst. Pasteur* **10**, 545 (1896). — J. Nicolas et L. Dubief, *Journ. de Physiol. et de Pathol. l. génér.* **1**, 979 (1899).

NaSCN hatten etwas hemmende Wirkung auf das Wachstum von Tuberkelbacillen; 1% hatte keine Wirkung auf *B. diphtheriae*, Rotbacillen, *Staphylococcus aureus* und *Citrus* [Treupel und Edinger<sup>1)</sup>].

Miller<sup>2)</sup> fand, daß KSCN, 1:1000 bis 1:8000 keine Wirkung auf das Wachstum eines kariösen Bacteriums hatte. 0,5% KSCN hemmte nicht die Tätigkeit des  $H_2S$  erzeugenden Bacteriums von der Milch<sup>3)</sup>. 0,5% verminderte die Bildung von Säure in saurer Milch; 0,5 bis 4% verhinderten die Gerinnung von Milch, selbst nach 4 Tagen<sup>4)</sup>.

Coplans<sup>5)</sup> fand, daß  $NH_4SCN$  bestimmten Kulturmedien zugesetzt, das Wachstum von gewissen Organismen in folgender Reihenfolge hemmt: *B. megatherium*, *B. coli*, *B. diphtheriae*, *B. subtilis*, *B. Hofmanni*; das letztere wurde nicht durch 2,5%  $NH_4SCN$  zurückgehalten. KSCN, 0,25% und mehr, hemmten das Wachstum von *B. megatherium*; 1% und mehr, das von *B. coli*; 2,5% und mehr das von *B. diphtheriae*; von der verschiedenen Widerstandsfähigkeit der Bakterien gegen KSCN hat man in der Differenzierung des *B. diphtheriae* durch verschiedene Nährböden Gebrauch gemacht.

Die bactericide Wirkung von  $HgCl_2$  wird durch Kaliumsalze in folgender Reihenfolge vermindert: KCl, KSCN, KI, KCN, dies ist parallel zu dem Dissoziationsgrad der entsprechenden Quecksilbersalze<sup>7)</sup>. Rhodanate werden durch gewisse Bakterien unter S-Abscheidung zersetzt<sup>8)</sup>.  $NH_3$  soll leicht durch Bakterien gebildet werden<sup>9)</sup>.

Befriedigende quantitative Angaben über die Wirkung von Sulfocyanaten auf Hefe liegen nicht vor. Kletzinsky berichtete eine hemmende Wirkung; Leared behauptete, daß 0,2% KSCN keine Wirkung hatten; Florian fand 25% notwendig, um die invertierende Wirkung auf Zucker zu verhindern, obgleich schwächere Lösungen etwas Verzögerung der Gärung verursachten. Lodholz<sup>10)</sup> gab an, daß KSCN bis zu 5% keine Verzögerung der Gärung des Traubenzuckers durch Hefe verursachte; 10% hemmte sie. Kahn glaubt, daß das Wachstum von Hefe durch die Gegenwart von großen Mengen von KSCN gereizt wird.

Nach Florian hatte 1% KSCN eine hemmende Wirkung auf das Wachstum von Schimmelpilzen im Wein, aber verschiedene Schimmelpilze unterschieden sich in ihrer Empfindlichkeit; Kahn fand, daß Schimmelpilze in reichlichem Maße auf Gelatine wachsen, welche 10% KSCN enthält.

Die Wirkungen von Sulfocyanaten auf *Aspergillus niger* wurden von Fernbach<sup>11)</sup>, Czapek<sup>12)</sup> und Puriewitsch<sup>13)</sup> untersucht. Nach Fernbach war die deutlichste Wirkung die Unterdrückung (durch 0,05%  $NH_4SCN$ ) von Conidiabildung; Czapek bestätigte dies. Fernbach fand, daß 0,05%  $NH_4SCN$  das Wachstum des Myceliums um ungefähr 40% reduziert. Czapek und Puriewitsch fanden, daß der Stickstoff von NaSCN und KSCN zur Eiweißbildung nützlich ist; nach Puriewitsch ist sein Verbrauch von nur einer kleinen Energieausgabe begleitet.

<sup>1)</sup> G. Treupel u. A. Edinger, Münch. med. Wochenschr. **47**, 767 (1900). Vgl. H. J. Corper, Journ. of Infect. Diseases, **16**, 38 (1915).

<sup>2)</sup> W. D. Miller, Dental Cosmos **45**, 1 (1903).

<sup>3)</sup> R. Geinitz, S. 38, Sonderabdruck aus den Sitzungsber. u. Abhandl. d. naturf. Ges. zu Rostock, N. F. **4** (1912).

<sup>4)</sup> M. Kahn, Biochemical Studies of Sulfocyanates. Diss. Columbia Univ., New York 1912, p. 80.

<sup>5)</sup> M. Coplans, Journ. of Hyg. **11**, 274 (1911).

<sup>6)</sup> Coplans, l. c.; Journ. of Pathol. and Bacteriol. **16**, 130 (1911). — T. T. Rankin, Journ. of Hyg. **11**, 271 (1911); **12**, 60 (1912).

<sup>7)</sup> B. Krönig u. T. Paul, Zeitschr. f. Hyg. u. Infektionskrankh. **25**, 1 (1897).

<sup>8)</sup> M. W. Beijerinck, Zentralbl. f. Bakt., Parasitenk. u. Infektionsk. II, **11**, 593 (1904).

<sup>9)</sup> Siehe F. Löhneis, Handb. d. landwirtsch. Bakteriologie. 1910, S. 600.

<sup>10)</sup> E. Lodholz, Univ. of Pennsylvania Med. Bulletin **18**, 279 (1905/06).

H. J. Corper, Journ. of Infect. Diseases, **16**, 38 (1915).

<sup>11)</sup> A. Fernbach, Compt. rend. de l'Acad. des Sc. **135**, 51 (1902).

<sup>12)</sup> F. Czapek, Beiträge z. chem. Physiol. u. Pathol. **3**, 47 (1903).

<sup>13)</sup> K. Puriewitsch, Biochem. Zeitschr. **38**, 1 (1912). Siehe auch A. Kossowicz u. L. v. Gröller, Zeitschr. f. Gärungsphysiol., **2**, 59, (1912), die fanden, daß verschiedene Pilze SCN-Verbindungen nicht nur N- sondern auch als S-Quellen aber nicht als alleinige C-Quellen verwerten können; 0,5% KSCN schwächt die Entwicklung, aber 10% tötet nicht die Pilze.



Die Sulfoeyanate sind für die höheren Pflanzen schädlich<sup>1)</sup>. Krauch fand, daß  $\text{NH}_4\text{SCN}$ , 1—2 : 10 000, in 17 Tagen ziemlich gut entwickelte Gerstenpflanzen tötet. Klien entdeckte Sulfoeyanat in den Blattspitzen von Pflanzen, welche auf Kultur media wachsen, welche  $\text{NH}_4\text{SCN}$  enthält, und er nahm an, daß es vielleicht in Gegenwart von Licht bei der Bildung von schädlicheren Substanzen zersetzt wird. Kahn fand die Keimung von Lupinesproßlingen durch 0,02%  $\text{KSCN}$ , aber nicht durch 0,1%, verhindert. Sachsse<sup>2)</sup> und Stracke<sup>3)</sup> fanden, daß manche Pflanzen wenig durch die Sulfoeyanate beschädigt werden. Althausen<sup>4)</sup> fand, daß  $\text{NH}_4\text{SCN}$  Quecken beschädigt, aber das Wachstum von weißem Senf begünstigt.

Lillie fand, daß  $\text{SCN}$  für Seeigel (Arbacia)<sup>5)</sup> und Seestern (Asteria)<sup>6)</sup> Eier giftiger ist, als andere Anionen. Bei Arbaciaeiern verursachten die untersuchten Anionen Pigmentverlust (erhöhte Permeabilität der Plasmamembran) in der folgenden Reihenfolge (Na- und K-Salze):



Isotonische Lösungen von  $\text{KSCN}$  und  $\text{NaSCN}$  töteten unbefruchtete Arbaciaeier in  $1\frac{1}{2}$  Stunden oder weniger, wobei das Natriumsalz das giftigere ist. Nach einer kurzen Exposition an solchen Lösungen und Überführung in Meerwasser zeigten Arbaciaeier Membranbildung und Zellteilung, wobei  $\text{SCN}$  wirksamer als die meisten anderen Anionen ist. Solche Eier starben jedoch bald, indem sie der Cytolyse unterlagen (Fortdauer der erhöhten Permeabilität). Sie lebten jedoch und viele bildeten Larven, wenn sie 30 Minuten lang in hypertonisches Meerwasser gelegt wurden (Wiederherstellung der normalen Permeabilität).  $\text{KCN}$  hatte eine ähnliche, aber weniger günstige Wirkung. Lillie hielt dies für teilweise von einem Einfluß auf die Oxydation, teilweise von einer Veränderung in der Permeabilität herrührend<sup>7)</sup>.

In diesen Fällen nimmt  $\text{SCN}$  die umgekehrte Stelle in der Reihe der Anionen ein, als es in bezug auf die Wirkungen der Anionen auf die Fällung von Lecithin und Eiweiß durch Alkalisalze tut, d. h. je größer die Wirkung ist, Cytolyse oder Entwicklung zu verursachen, um so geringer ist die Wirkung, Lecithin oder Eiweißfällung zu verursachen.

$\text{CaCl}_2$  verminderte die giftige Wirkung von  $\text{SCN}$  und auch seine Wirkung, Membranbildung und Spaltung zu erzeugen. Mit  $\text{KSCN} + \text{CaCl}_2$  behandelten Eier konnten befruchtet werden und entwickelten sich normal. Gewisse Anästhetika zeigen auch eine Schutzwirkung<sup>8)</sup>. Diese antagonistischen Wirkungen wurden von Lillie einer Hemmung der deutlichen und raschen Zunahme in der Permeabilität, welche durch die  $\text{NaSCN}$ -Lösung verursacht wird, zugeschrieben; die Extraktion von Pigment wurde verzögert, wenn eine andere antitoxische Wirkung auftrat.

$\text{NaSCN}$  und  $\text{KSCN}$  ( $\text{m}/_{10}$ - und  $\text{m}/_2$ -Lösungen) waren giftiger für die Cilien der Kiemen von *Mytilus edulis*, als die meisten anderen Na- und K-Salze waren; sie verursachten rasches Aufhören in (2—5 Minuten) der Bewegung und partielle Verflüssigung der Ciliarsubstanz<sup>9)</sup>. Die allgemeine Reihenfolge der Wirksamkeit der Anionen, diese Wirkungen

<sup>1)</sup> C. Krauch, Journ. f. Landwirtschaft **30**, 271 (1882). — J. König, Landwirtsch. Ztg. f. Westfalen u. Lippe **1884**, 125; zit. nach Jahresber. d. Agrikulturchemie **27**, 296 (1885). — G. Klien, Jahresber. f. Agrikulturchemie **27**, 295 (1885); Schriften d. physikal.-ökonom. Ges. zu Königsberg **26**, 34 (1886). — L. Florian, Gaz. mdo. de Paris **60**, 317 (1889). — M. Kahn, Biochemical Studies of Sulfoeyanates. Diss. Columbia 1912, S. 77. Löhnis, l. c. — F. B. Guthrie and R. Helms, Journ. and Proc Roy Soc. N. S. Wales **36**, 191 (1902) fanden, daß 0,005%  $\text{NH}_4\text{SCN}$  in Boden wirkt verzögernd, 0,01% hemmend auf die Keimung von Weizen; 0,001% verzögert, 0,005% hemmt das Wachstum und tötet die Keimlinge. Siehe auch J. Szücs, Jahrbuch wiss. Bot. **52**, 85 (1913); A. Stutzer und S. Goy, Journ. Landw. **62**, 149, (1914). — Das  $\text{SCN}$ , wie verschiedene andere Anionen, hemmt das durch sehr verdünnte Säuren verursachte vermehrte Wachstum von Keimlingen; die Reihe der Anionen war folgende:  $\text{I} > \text{SCN} > \text{CH}_3\text{COO} > \text{NO}_3 > \text{Br} > \text{SO}_4 > \text{Cl}$  (G. A. Borowikow, Bioch. Zeitschr. **48**, 230, 1913).

<sup>2)</sup> R. Sachsse, Lehrbuch der Agrikulturchemie. Leipzig 1888.

<sup>3)</sup> G. J. Stracke, Arch. neerl. des Sc. exactes et naturelles (2) **10**, 8 (1905).

<sup>4)</sup> L. Althausen, Versuche über Queckenvertilgung. Diss. Rostock 1900. Zit. nach R. Kobert, Lehrbuch der Intoxikationen, 2. Aufl. 1906, S. 861.

<sup>5)</sup> R. S. Lillie, Amer. Journ. of Physiol. **25**, 23 (1909/10); **26**, 106 (1910).

<sup>6)</sup> R. S. Lillie, Amer. Journ. of Physiol. **27**, 289 (1910/11).

<sup>7)</sup> R. S. Lillie, Journ. of Morphol. **22**, 695 (1911).

<sup>8)</sup> R. S. Lillie, Amer. Journ. of Physiol. **30**, 1 (1912).

<sup>9)</sup> R. S. Lillie, Amer. Journ. of Physiol. **17**, 89 (1906). — Vgl. E. Lodholz, Univ. of Pennsylvania Med. Bulletin **18**, 279 (1905/06).

zu verursachen, war im wesentlichen die folgende (Reihenfolge der zunehmenden Wirkung):  $F < (H_3COO < Cl < NO_3 < ClO_3 < SO < Br < J < CNS < BrO_3)$ . Diese Reihenfolge entspricht eng der relativen Wirksamkeit der Anionen in der antifällenden Wirkung (in Lösungen von Alkalisalzen) auf Eiweißlösungen, und in der Förderung der Eiweißfällung in Lösungen von alkalischen Erd- und Schwermetallsalzen. Die Anionen bilden dieselbe Reihe in bezug auf ihre Tendenz, den osmotischen Druck vom Eiweiß zu erhalten. Lillie glaubt, daß es eine fundamentelle Beziehung zwischen diesen Phänomenen gibt<sup>1)</sup>.

0,75% KSCN töteten Paramaecien in 30 Minuten<sup>2)</sup>. Ollivier und Bergeron<sup>3)</sup> gaben an, daß die Spermatozoen des Frosches in einer verdünnten KSCN-Lösung bald aufhörten, sich zu bewegen.

Loeb<sup>4)</sup> fand NaSCN giftiger für den Seefisch Fundulus als NaBr, NaJ oder  $NaNO_3$ ; die Tiere starben in weniger als zwei Tagen in Lösungen, welche 4 ccm m/8 NaSCN in 100 ccm Wasser enthielten. Durch Zusatz von  $NaCl + KCl + CaCl_2$  im Verhältnis, in welchem diese Salze im Meerwasser vorkommen, lebte der Fisch wochenlang in solchen Lösungen von NaSCN. Loeb glaubte, daß diese Salze die oberflächlichen Lamellen der Zellen unversehrt erhalten und die Diffusion des NaSCN im Fisch verzögern.

### A. Lokale Wirkung.

Lokal haben die Sulfoeyanate nur eine Salzwirkung. Wenn sie per os eingeführt werden, in genügenden Konzentrationen, verursachen sie Erbrechen, blutige Stühle und Korrosion des Magens. Die Ätzwirkung der Alkali-Sulfoeyanate ist deutlicher als die von vielen anderen neutralen Salzen, indem 0,5 g pro kg Kaninchen oder Meerschweinchen, in 2proz. Lösung gegeben, in dieser Hinsicht ungefähr 2,5 g pro kg von NaCl oder  $NaNO_3$ , in 7,5proz. Lösung, entsprechen<sup>5)</sup>.

### B. Resorption. Ausscheidung. Veränderungen im Körper.

Sulfoeyanat wird sehr rasch resorbiert; es ist im Harn, 10 Minuten nach der Einführung durch den Mund, beim Menschen gefunden worden<sup>6)</sup>; es wurde im Speichel nach 1—2 Stunden gewiesen<sup>7)</sup>.

Es ist berichtet worden, daß Sulfoeyanat manchmal mit, manchmal ohne, daß es eingeführt worden ist, in vielen von den Körpersekreten, sowohl in den normalen, wie in den pathologischen gefunden worden ist<sup>8)</sup>.

**Speichel.** Sulfoeyanat (im Körper gebildet) wird fast konstant im menschlichen Speichel gefunden. Die Eisenchloridreaktion dieses Sekretes wurde von Treviranus beobachtet<sup>9)</sup>; daß sie von dem SCN herrührt, ist von Tiedemann und Gmelin gezeigt worden<sup>10)</sup>. SCN kann im Speichel von sehr jungen Kindern

<sup>1)</sup> R. S. Lillie, Amer. Journ. of Physiol. **20**, 127 (1907).

<sup>2)</sup> E. Lodholz, l. c.

<sup>3)</sup> A. Ollivier et G. Bergeron, Journ. de la Physiol. **6**, 29 (1863).

<sup>4)</sup> J. Loeb, Biochem. Zeitschr. **43**, 181 (1912); **66**, 277 (1914); Journ. of Biolog. chem. **23**, 139 (1915).

<sup>5)</sup> F. Franz, Arbeiten a. d. Kais. Gesundheitsamt **38**, 435 (1912).

<sup>6)</sup> V. Kletzenski, Archiv f. physiol. u. pathol. Chemie u. Mikroskopie **5**, 172 (1852). — I. Munk, Virchows Archiv **69**, 350 (1877). — A. Mayer, Deutsches Archiv f. klin. Med. **79**, 194 (1904).

<sup>7)</sup> J. Bruylants, Bulletin de l'Acad. Roy. de Méd. de Belg. (4) **2**, 147 (1888). — A. Edinger u. G. Treupel, Münch. med. Wochenschr. **48**, 1515 (1901). — G. Diena, Biochem. Zeitschr. **39**, 12 (1912).

<sup>8)</sup> Siehe auch E. Pollacci, Diffus. de l'acide sulfoeyanique dans les deux regnes organiques, Milano; zit. nach Bioch. Zentralbl. **2**, 603 (1904). — H. L. Albert, Lancet. 1898, I. 494. — A. Edinger und P. Clemens, Zeitschr. f. klin. Med. **59**, 218 (1906). — H. J. Corper, l. c.

<sup>9)</sup> G. R. Treviranus, Biol. **4**, 331 (1814).

<sup>10)</sup> F. Tiedemann und L. Gmelin, Die Verdauung nach Versuchen. Heidelberg 1831, Bd. I, S. 9.

fehlen, obgleich es in ihrem Nasensekret vorhanden sein kann<sup>1)</sup>). Es wird viel reichlicher in dem Parotis- als in dem submaxillaren Speichel abgesondert<sup>3)</sup>; Eckhard<sup>4)</sup> fand es niemals in letzterem.

Nach der Einführung von Sulfocyanat gibt es beim Menschen eine lang andauernde (bis zu 14 Tagen nach der Einführung) vermehrte Ausscheidung im Speichel<sup>5)</sup>.

Sulfocyanat ist im Speichel von nur wenigen niederen Tieren gefunden worden. Tiedemann und Gmelin fanden es nicht reichlich im Speichel des Schafs; Brettel<sup>6)</sup> fand es nicht in dem Parotisspeichel des Schafs. Ellenberger und v. Hofmeister<sup>7)</sup> fanden es nicht in dem Sekret von irgendeiner Speicheldrüse des Pferdes. Tiedemann und Gmelin behaupteten, daß es überhaupt im Speichel von Hunden fehlen kann; spätere Forscher haben es nicht oder in sehr kleinen Mengen gefunden<sup>8)</sup>. Es ist als in dem Parotis-, aber nicht in dem Submaxillarspeichel vorhanden berichtet worden<sup>9)</sup>; Bidder und Schmidt<sup>10)</sup> scheinen es in beiden gefunden zu haben. Es erschien nicht nach der Einführung von Pilocarpin bei Hunden<sup>11)</sup>. Es erschien außerordentlich wenig nach seiner subcutanen Einführung im Speichel von Hunden<sup>12)</sup>. Diena fand etwas im Speichel nach der Einführung per os von einer Eiweißverbindung von HSCN; es erschien in 1½ Stunden, begann in 4½ Stunden abzunehmen, war aber nach 25 Stunden noch vorhanden. De Souza fand, daß mehr in dem submaxillaren, als in dem Parotisspeichel abgesondert wird; seine Konzentration im Speichel kam niemals der im Blutserum gleich.

**Harn.** Sulfocyanat wird beständig in menschlichem Harn gefunden<sup>13)</sup>; nach Mayer<sup>14)</sup> beträgt der tägliche Durchschnitt 0,0476 g beim gesunden Menschen. Gscheidlen<sup>15)</sup> fand es konstant im Harn vom Menschen, Hunden, Katzen, Kaninchen, Pferden und Rindern vorhanden; ähnliche Beobachtungen wurden von Munk<sup>16)</sup> (Kaninchen, Hund), Bruylants<sup>17)</sup> (Pferd, Rind) und anderen gemacht.

<sup>1)</sup> Pribram, Jahrb. Physiologie und Pathologie des ersten Kindesalters. 1868. Bd. 1, S. 148.

<sup>2)</sup> A. Czerny u. A. Keller, Des Kindes Ernährung, Ernährungsstörungen und Ernährungstherapie, I. Abt. 1901, S. 45.

<sup>3)</sup> C. G. Mitscherlich, Annalen d. Physik u. Chemie **27**, 320 (1833). — L. Ordenstein, Eckhards Beiträge z. Anat. u. Physiol. **2**, 101 (1860). — E. Oehl, zit. nach Cannstatt Jahresber. d. ges. Med. **1865**, I, 124. — E. Sertoli, ibid. — L. Solera, Indagini sulle manifest. objective del solfocianuro potassico salivare. Pavia 1877; zit. nach Malys Jahresber. d. Tierchemie **8**, 235 (1878). — E. C. Schneider, Amer. Journ. of Physiol. **5**, 274 (1901).

<sup>4)</sup> C. Eckhard, Eckhards Beiträge z. Anat. u. Physiol. **3**, 39 (1863).

<sup>5)</sup> J. Bruylants, l. c. — A. Edinger u. G. Treupel, l. c. — A. Mayer, l. c.

<sup>6)</sup> C. Brettel, Eckhards Beiträge z. Anat. u. Physiol. **4**, 89 (1869).

<sup>7)</sup> Ellenberger u. v. Hofmeister, Archiv f. wissenschaft. u. prakt. Tierheilk. **7**, 265 (1881).

<sup>8)</sup> I. Munk, Archiv f. d. ges. Physiol. **61**, 620 (1895). — A. Edinger u. G. Treupel, Münch. med. Wochenschr. **48**, 1515 (1901). — D. H. De Souza, Journ. of Physiol. **35**, 332 (1906/07). — Vgl. R. Gscheidlen, Archiv f. d. ges. Physiol. **14**, 401 (1876/77); **15**, 350 (1877).

<sup>9)</sup> Sertoli, l. c. — Solera, l. c.

<sup>10)</sup> F. Bidder u. F. Schmidt, Die Verdauungssäfte und der Stoffwechsel. 1852, S. 7.

<sup>11)</sup> G. Diena, l. c.

<sup>12)</sup> L. Pollak, Beiträge z. chem. Physiol. u. Pathol. **2**, 430 (1902).

<sup>13)</sup> A. Leared, Proc. Roy. Soc. London **18**, 16 (1869/70). — J. Bruylants, Bulletin de l'Acad. Roy. de Méd. de Belg. (4) **2**, 21, 147 (1888); und viele andere.

<sup>14)</sup> A. Mayer, Deutsches Archiv f. klin. Med. **79**, 209 (1904).

<sup>15)</sup> R. Gscheidlen, Archiv f. d. ges. Physiol. **14**, 401 (1876/77); **15**, 350 (1877).

<sup>16)</sup> I. Munk, Virchows Archiv **69**, 350 (1877).

<sup>17)</sup> J. Bruylants, l. c.



Nach seiner Einführung per os oder subcutan erscheint es im Harn sehr rasch<sup>1)</sup>, aber die Ausscheidung ist langsam. Munk fand, daß, wenn er 1,5 g  $\text{NH}_4\text{SCN}$  einem Menschen gegeben hatte, die maximale Ausscheidung gegen das Ende des dritten Tages geschah; sie hörte erst am 7. oder 8. Tage auf<sup>2)</sup>; Munk nahm an, daß ein Teil des SCN in organischer Verbindung festgehalten wird und allmählich durch die Oxydation frei wird. Villain<sup>3)</sup> führte  $\text{NaSCN}$  (0,25—1 g) täglich während 13 Tagen ein; die erhöhte Ausscheidung von SCN dauerte im Harn 5 Wochen an. Die Ausscheidung dauerte 12 Tage an bei einem Menschen, welcher 30 g per os genommen hat<sup>4)</sup>. De Souza<sup>5)</sup> fand, daß  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  Diurese eine Verminderung in der Konzentration von SCN im Harn verursacht und auch in der gesamten Menge, die in einer bestimmten Zeit ausgeschieden war, nachdem  $\text{NaSCN}$  Hunden gegeben worden war.

Sulfocyanat wird in dem Bindehaut- und Nasalsekret ausgeschieden<sup>6)</sup>. Es kann Rhinitis erzeugen, ähnlich derjenigen, welche durch die Jodide verursacht wird<sup>7)</sup>. Sulfocyanat wurde im Mageninhalt vom Menschen von Kelling<sup>8)</sup> entdeckt. Es ist in verschiedenen Mengen im reinen Magensaft (d. h. nicht mit Speichel gemischt) von Hunden und Katzen gefunden worden<sup>9)</sup>. Nencki fand in einem Falle 5 mg HSCN pro Liter reinem Magensaft; die Menge war parallel dem Pepsingehalt und entstand, nach Nencki, aus einer selektiven sekretorischen Wirkung der Schleimhaut des Magens.

Frouin<sup>10)</sup> fand es nicht in 500 ccm des reinen Magensaftes eines Hundes. Diena<sup>11)</sup> fand eine kleine Menge von SCN in einem isolierten Magen nach der Einführung von Rhodalzid; nach 24 Stunden war keiner vorhanden. Frouin fand ihn auch im isolierten Magen nach der Einführung von  $\text{NH}_4\text{SCN}$ .

Nencki<sup>12)</sup> und De Souza<sup>13)</sup> behaupteten, daß Sulfocyanat im Pankreassaft nicht vorkommt; De Souza fand etwas davon nach der intravenösen Injektion von  $\text{NaSCN}$  ausgeschieden. Diena fand eine kleine Menge von SCN im Pankreassaft eines Hundes 4—4½ Stunden nach der Einführung per os einer Eiweißverbindung von HSCN (Rhodalzid). Bruylants fand Sulfocyanat in der Galle von Rindern. Diena untersuchte die Galle eines Hundes auf SCN nach der Einführung von Rhodalzid; die Resultate waren zweifelhaft.

Breton, Bruyant und Mézie<sup>14)</sup> fanden kein SCN, weder in der Galle noch im Darmsekret nach seiner intravenösen Injektion beim Meerschweinchen;

<sup>1)</sup> F. Wöhler u. F. Frerichs, *Annalen d. Chemie u. Pharmazie* **65**, 335 (1848).

<sup>2)</sup> Vgl. Pollak, l. c. — Mayer, l. c.

<sup>3)</sup> E. Villain, Über das Vorkommen und den Nachweis des Rhodans im Menschen- und Tierkörper und seine toxikologische und pharmakologische Bedeutung. Diss. Freiburg 1903.

<sup>4)</sup> O. Adler, *Deutsches Archiv f. klin. Med.* **102**, 606 (1911).

<sup>5)</sup> D. H. De Souza, *Journ. of Physiol.* **35**, 332 (1906/07).

<sup>6)</sup> O. Muck, *Münch. med. Wochenschr.* **47**, 1168 (1900). — E. C. Schneider, *Amer. Journ. of Physiol.* **5**, 274 (1901). — A. Czerny u. A. Keller, l. c.

<sup>7)</sup> W. Pauli, *Münch. med. Wochenschr.* **50**, 153 (1903). — Z. v. Dalmady, *Wiener klin. Wochenschr.* **25**, 794 (1912).

<sup>8)</sup> G. Kelling, *Zeitschr. f. physiol. Chemie* **18**, 397 (1894).

<sup>9)</sup> M. Nencki u. E. O. Schoumow-Simanowsky, *Archiv f. experim. Pathol. u. Pharmacol.* **34**, 313 (1894). — M. Nencki, *Ber. d. deutsch. chem. Ges.* **28**, 1318 (1895). — M. Nencki u. N. Sieber, *Zeitschr. f. physiol. Chemie* **32**, 291 (1901).

<sup>10)</sup> A. Frouin, *Compt. rend. de la Soc. de Biol.* **51**, 583 (1899).

<sup>11)</sup> G. Diena, *Biochem. Zeitschr.* **39**, 12 (1912).

<sup>12)</sup> M. Nencki, l. c. <sup>13)</sup> De Souza, l. c.

<sup>14)</sup> M. Breton, J. Bruyant et A. Mézie, *Compt. rend. de la Soc. de Biol.* **72**, 400 (1912).

Diena erhielt positive Resultate für das Darmsekret nach der Einführung von Rhodazid in Hunde. Es wurde in den Faeces beim Menschen gefunden, welcher 30 g  $\text{NH}_4\text{SCN}$  genommen hatte<sup>1)</sup>.

Musso<sup>2)</sup> und Bruylants berichteten, daß sie Sulfocyanat in der Milch gefunden hatten; Mayer<sup>3)</sup> fand es in dem menschlichen Schweiß; Bruylants fand es in der amniotischen Flüssigkeit und in dem Inhalt einer abdominalen Cystengeschwulst und einer Hydrocele.

**Veränderungen des Sulfocyanats im Körper.** Bruylants<sup>4)</sup> und Lang<sup>5)</sup> glaubten, daß eine beträchtliche Zerstörung von Sulfocyanat im Körper vor sich gehe; spätere Forscher haben jedoch im Harn fast alles eingeführte Sulfocyanat wieder entdeckt. Pollak<sup>6)</sup> führte  $\text{NaSCN}$  subcutan und per os Hunden, subcutan Kaninchen und per os Menschen ein; er fand fast alles quantitativ wieder. Überlebende Leber zerstörte ihr zugesetztes SCN nicht. Hunt fand 88—96% des subcutan injizierten  $\text{NaSCN}$ , sowohl bei normalen wie bei alkoholisierten Meerschweinchen wieder<sup>7)</sup>; ein kleinerer Prozentsatz wurde wiedergefunden, wenn es per os gegeben worden war. Hunger hatte keine Wirkung auf die ausgeschiedene Menge<sup>8)</sup>. Kabdebó<sup>9)</sup> fand 87—88% von dem bei Hunden subcutan injizierten wieder. SCN verschwand langsam aus dem Körper. De Souza stellte fest, daß in gewissen Versuchen an Hunden, 82% der gegebenen Menge im Körper 21 Stunden nach seiner Einführung und in einem anderen Versuche 22,5% nach 72 Stunden vorhanden waren. Albert<sup>10)</sup> behauptete, daß nach großen Dosen (Kaninchen)  $\text{KSCN}$  fast alle Organe, Gewebe und Sekrete, die Cerebrospinalflüssigkeit mitinbegriffen, des Körpers durchdringt.

Eine deutliche Aufspeicherung von Sulfocyanat in irgendeinem besonderen Organ des Körpers ist nicht nachgewiesen worden. Edinger und Clemens<sup>11)</sup> führten bei einem Menschen 0,5 g  $\text{NaSCN}$  täglich während 5 Tagen vor dem Tode ein; es wurde kein SCN in den Speicheldrüsen gefunden; 0,002 g wurden in der Leber, 0,1 g im Magen, 0,014 im Pankreas und 0,011 in den Nieren gefunden. Lodholz<sup>12)</sup> fand es in der Leber (Hunde) in beträchtlichen Mengen nach seiner intravenösen Injektion, viel weniger in der Milz und sehr wenig in den Speicheldrüsen.

### C. Allgemeine Wirkungen.

Eulenberg<sup>13)</sup> schrieb intensive giftige Eigenschaften dem  $\text{HSCN}$  in Gasform zu; er beschrieb auch Veränderungen im Blut, welche charakteristisch für

<sup>1)</sup> O. Adler, Deutsches Archiv f. klin. Med. **102**, 606 (1911).

<sup>2)</sup> G. Musso, Rendiconti del R. Instit. Lombardo (II) 396 (1877); zit. nach Malys Jahresber. d. Tierchemie **7**, 168 (1877).

<sup>3)</sup> A. Mayer, Deutsches Archiv f. klin. Med. **79**, 209 (1904).

<sup>4)</sup> J. Bruylants, Bulletin de l'Acad. Roy. de Méd. de Belg. (4) **2**, 21, 147 (1888).

<sup>5)</sup> S. Lang, Archiv f. experim. Pathol. u. Pharmakol. **34**, 247 (1894).

<sup>6)</sup> L. Pollak, Beiträge z. chem. Physiol. u. Pathol. **2**, 430 (1902).

<sup>7)</sup> R. Hunt, Studies in Experim. Alcoholism, Bulletin 33, Hyg. Lab., U. S. Public Health Service, Washington 1907.

<sup>8)</sup> R. Hunt, The Effects of a Restricted Diet and of Various Diets upon the Resistance of Animals to Certain Poisons. Bull. No. 69, Hyg. Lab., U. S. Public Health Service, June, 1910.

<sup>9)</sup> G. Kabdebó, Magyar Orvosi Archivum **8**, 211; zit. nach Malys Jahresber. d. Tierchemie **37**, 401 (1907).

<sup>10)</sup> H. L. Albert, Lancet **1898**, I, 494. Vgl. H. J. Corper, Journ. of Infec. Diseases, **16**, 38 (1918).

<sup>11)</sup> A. Edinger u. P. Clemens, Zeitschr. f. klin. Med. **59**, 218 (1906).

<sup>12)</sup> E. Lodholz, Univ. of Pennsylvania Med. Bulletin **18**, 279 (1905/06).

<sup>13)</sup> H. Eulenberg, Die Lehre von den schädlichen und giftigen Gasen. Braunschweig 1865.

die Wirkungen von HCN oder  $(CN)_2$  sind. Eulenberg hatte offenbar ein sehr unreines Präparat von HSCN. Rück und Steinmetz<sup>1)</sup> beschrieben HSCN als „ein farbloses, intensiv riechendes Gas... Im Vergleich mit Cyanwasserstoff ist seine Giftigkeit minimal; man kann von Rhodanwasserstoff ohne weitere Schädigung als einer vorübergehenden Reizung der Schleimhäute kleine Mengen einatmen; eigentliche Vergiftungserscheinungen haben wir niemals beobachtet“.

In vielen, besonders den früheren, Arbeiten über die Allgemeinwirkung der Sulfocyanate<sup>2)</sup> sowie in denjenigen, welche sich auf ihre Wirkung auf einzelne Organe und Gewebe beziehen, haben die Wirkungen der Kationen<sup>3)</sup> (K,  $NH_4$ , Na, Hg, usw.) und die Salzwirkung wenig Berücksichtigung gefunden; daher haben die meisten von diesen Untersuchungen verhältnismäßig wenig Wert, die Wirkung des SCN-Ions aufzuklären.

Die Wirkungen von NaSCN auf das Herz, Blutdruck und Zentralnervensystem, welche von Paschkis<sup>4)</sup> beschrieben wurden, wurden von Franz<sup>5)</sup> der Salzwirkung zugeschrieben: Franz gelang es, viel größere Mengen von Sulfocyanat in verdünnter Lösung in den Kreislauf einzuführen, ohne irgendwelche spezifischen Wirkungen zu erzeugen. In der Tat erhielt Franz keine Wirkungen, welche einen spezifischen giftigen Einfluß von Sulfocyanat auf den Kreislauf, die Atmung oder das Zentralnervensystem aufweisen. Diese Resultate stimmen mit jenen von Pollak<sup>6)</sup>, Edinger und Treupel<sup>7)</sup> und De Souza<sup>8)</sup> erhaltenen überein, welche ebenfalls keine giftigen Wirkungen infolge der Einführung per os, subcutan oder intravenös, von beträchtlichen Mengen von Sulfocyanat beim Hunde und Kaninchen fanden. Die lang andauernde tägliche subcutane oder per os-Einführung von NaSCN bei Kaninchen (0,1 g NaSCN) und Hunden (1 g NaSCN) hatten keine Wirkung (Edinger und Treupel). De Souza<sup>8)</sup> injizierte 2,5—5 g NaSCN in 5proz. Lösung Hunden von ungefähr 6,5—12,75 kg, ohne daß bestimmte Symptome beobachtet worden wären. Adler<sup>9)</sup> berichtete den Fall eines Menschen, welcher 30 g  $NH_4SCN$  in 200 ccm Wasser nahm; die Wirkungen waren von jenen von anderen neutralen Salzen nicht verschieden (mit der Ausnahme vielleicht von Xanthopsie, welche 2 Tage andauerte).

<sup>1)</sup> V. Rück u. H. Steinmetz, *Zeitschr. f. anorgan. Chemie* **77**, 51 (1912).

<sup>2)</sup> z. B.: F. Wöhler u. F. Frerichs, *Annalen d. Chemie u. Pharmazie* **65**, 335 (1848). — C. P. Galthier, *Traité de Toxicologie*, 1855, II. — C. Bernard, *Leçons sur les effets des substances toxiques et médicamenteuses*. Paris 1857, p. 354. — Setschenow, *Virchows Archiv* **14**, 356 (1858). — A. Ollivier et G. Bageron, *Journ. de la Physiol.* **6**, 29 (1863). — O. Nasse, *Beitrag zur Physiologie der Darmbewegungen*. Leipzig 1866, S. 57. — Dubrueil et Legros, *Compt. rend. de l'Acad. des Sc.* **64**, 1256 (1867). — T. L. Brunton, *Textbook of Pharmacology, Therapeutics and Materia Medica*, 3. edition, 1887, p. 114. — L. Florian, *Gaz. méd. de Paris* **60**, 317 (1889). — H. L. Albert, *Lancet* **1898**, I, 494. — E. Lodholz, *Univ. of Pennsylvania Med. Bulletin* **18**, 279 (1905/06).

<sup>3)</sup> Siehe jedoch: Podcopaew, *Virchows Archiv* **33**, 505 (1865). — E. du Bois-Reymond, *Gesammelte Abhandlungen zur allgemeinen Muskel- und Nervenphysik* 1875/77, Bd. 2, S. 725. E. de Sommer, *Arch. internat. de Pharmacodyn. et de Thérap.* **24**, 1 (1914): Wirkung auf das Frosch- und Kaninchen-Herz und das Zentralnervensystem des Frosches.

<sup>4)</sup> H. Paschkis, *Wiener med. Jahrbücher* **1885**, 530.

<sup>5)</sup> F. Franz, *Arbeiten a. d. Kais. Gesundheitsamt* **38**, 435 (1912). Vgl. W. J. Gies, C. C. Lieb and M. Kahn, *Dental Cosmos*, **56**, 175 (1914); C. C. Lieb, *Biochem. Bull.*, **2**, 459 (1913).

<sup>6)</sup> L. Pollak, *Beiträge z. chem. Physiol. u. Pathol.* **2**, 430 (1902).

<sup>7)</sup> A. Edinger u. G. Treupel, *Münch. med. Wochenschr.* **48**, 1515 (1901).

<sup>8)</sup> D. H. De Souza, *Journ. of Physiol.* **35**, 332 (1906/07).

<sup>9)</sup> O. Adler, *Deutsches Archiv f. klin. Med.* **102**, 606 (1911).

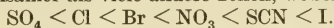


Manche spätere Forscher haben das berichtet, was sie für charakteristische Wirkungen von Sulfoeyanat auf den Kreislauf hielten. So fand Pauli<sup>1)</sup>, daß NaSCN (1 g für Hunde von ungefähr 6 Kilo) einen kurzen Blutdruckfall erzeugt, worauf eine länger andauernde Steigerung und eine Verlangsamung des Herzens folgt. Der Blutdruckfall wurde einer depressorischen Wirkung auf das Herz, die Steigerung einer Konstriktion, wahrscheinlich zentralen Ursprungs, der Blutgefäße zugeschrieben<sup>2)</sup>. Die Verlangsamung des Herzens schien größtenteils zentralen Ursprungs<sup>3)</sup>. Amylrrhodanid erzeugte ähnliche Wirkungen, war aber viel wirksamer; Pauli glaubte, daß es in bestimmten Zellen gespalten wird, wo das SCN seine volle Wirksamkeit ausübt. Pauli und Fröhlich<sup>4)</sup> fanden, daß diese Wirkungen von NaSCN durch die gleichzeitige Einführung von kleinen Mengen von BaCl<sub>2</sub> stark erhöht werden; sie glaubten, daß das Barium die Gewebe für NaSCN empfindlich macht. Diese Forscher verglichen die Wirkung mit der Wirkung von BaCl<sub>2</sub> auf die Fällung des Eiweißes durch NaSCN.

Man sagt, daß die Sulfoeyanate klinisch einen Blutdruckfall, besonders bei Arteriosklerose verursachen und daß sie, in bestimmten Fällen eine sedative Wirkung auf das Zentralnervensystem ausüben<sup>5)</sup>.

## D. Blut.

**Hämolyse.** Die Sulfoeyanate sind im gewöhnlichem Sinne nicht hämolytisch. Wenn jedoch rote Blutkörperchen in verschiedenen Salzlösungen suspendiert werden, deren osmotischer Druck nur etwas niedriger ist als der des Inneren der Blutkörperchen, dann tritt langsam Hämolyse ein<sup>6)</sup> und SCN ist wirksamer als viele andere Ionen, wobei die Reihenfolge folgende ist<sup>7)</sup>:



So nimmt dieselbe Stellung in dieser Reihe ein, wie es in der Anionenreihe annimmt im Verhalten zu den hydrophilen Kolloiden (d. h. der Lösungszustand von den meisten Eiweißkörpern und von Lecithin usw. wird günstig durch die Anionen in obiger Reihenfolge beeinflußt). Miculicich<sup>8)</sup> fand, daß SCN wesentlich dieselbe Stellung in der Anionenreihe in der kombinierten Hämolyse durch Salzlösungen und Urethan und Alkohol einnimmt; SCN verkürzte die Zeit des Auftretens der vollständigen Hämolyse durch den letzteren in größerem Umfange, als es andere Anionen taten. Miculicich schrieb diese Wirkung einer Veränderung der Permeabilität der Blutkörperchen für das hämolytische Agens zu. Wenn jedoch die Salze mit Saponin verbunden wurden, war die Reihenfolge umgekehrt, d. h. die Hämolyse kam langsamer in der Lösung vor, welche SCN enthielt, als in den Lösungen, welche andere Anionen enthielten. Port<sup>9)</sup> erhielt ähnliche Resultate.

KSCN scheint keine bestimmte Verbindung mit Hämoglobin einzugehen<sup>10)</sup>.

<sup>1)</sup> W. Pauli, Sitzungsber. d. Kais. Akad. d. Wissensch., Abt. III, **113**, 15 (1904); Verhandl. d. Congr. f. inn. Med. **21**, 396 (1904). — Lodholz, l. c.

<sup>2)</sup> T. Sollmann und R. A. Hatcher (Amer. Journ. of Physiol. **21**, 37 (1908) fanden, daß NaSCN 1:1000 oder 1:10000 in 2% NaCl-Lösung durch die isolierte Niere transfundiert keine Wirkung an dem Nierenvolumen oder den Venen- oder Ureter-Ausfluß hatte.

<sup>3)</sup> Vgl. auch Setschenow, l. c. — Paschkis, l. c.

<sup>4)</sup> W. Pauli u. A. Fröhlich, Sitzungsber. d. Kais. Akad. d. Wissensch. Wien **115**, Abt. III, 431 (1906).

<sup>5)</sup> W. Pauli, Münch. med. Wochenschr. **50**, 153 (1903); Centralbl. f. d. ges. Ther. **22**, 19 (1904). — J. Pal, Gefäßkrisen. 1905, S. 84. — J. Nerking, Med. Klin. **8**, 234 (1912). — Z. v. Dalmady, Wiener klin. Wochenschr. **25**, 794 (1912).

<sup>6)</sup> R. Höber, Biochem. Zeitschr. **14**, 209 (1908). — O. Gros, Archiv f. experim. Pathol. u. Pharmakol. **62**, 1 (1909). H. Rohonyi, Kolloid-chem. Beihefte **8**, 337 (1916).

<sup>7)</sup> R. Höber, Physikalische Chemie der Zelle und der Gewebe, 3. Aufl. 1911, S. 397 — Konzentrierte Lösungen wirken hämolytisch; die Anion-Reihe ist ungefähr wie oben: P. Eisenberg, Zentralbl. f. Bakt., Parasitenk. u. Infektionskrank. I, **69**, 173 (1913).

<sup>8)</sup> M. Miculicich, Centralbl. f. Physiol. **24**, 523 (1910).

<sup>9)</sup> E. Port, Deutsches Archiv f. klin. Med. **99**, 259 (1910). — J. Runnström, Biochem. Zeitschr. **123**, 1 (1921): Einwirkung auf die Senkungsgeschwindigkeit der roten Blutkörperchen.

<sup>10)</sup> R. Kobert, Archiv f. d. ges. Physiol. **82**, 603 (1900).

### E. Motorische Nervenendigungen.

Das SCN-Ion reizt die motorischen Endigungen; die Wirkung wird durch Curare verhindert<sup>1)</sup>. Daß die Wirkung auf die Nervenendigungen und nicht auf eine „rezeptive Substanz“ stattfindet, wurde durch Worthington gezeigt, welcher fand, daß Degeneration des Nerven (Frösche) die Wirkung verhinderte; der Muskel hörte auf, auf NaSCN 7 Tage nach der Durchschneidung des Nerven zu reagieren, zu welcher Zeit elektrische Reizung des degenerierten Nerven noch Kontraktion verursachte. Die SCN-Kontraktion wurde bei unvollständig curaresierten Tieren auch vernichtet. NaSCN hat eine antagonistische Wirkung gegen Curare (v. Fürth und Schwarz).

### F. Muskel.

In vielen Versuchen über die Wirkungen von Sulfoeyanaten auf den Muskel, aus welchen der Schluß gezogen wurde, daß sie spezifische Muskelgifte sind, wurde das Kaliumsalz benutzt, und die Wirkung des K-Ions nicht von derjenigen des SCN-Ion unterschieden<sup>2)</sup>.

Das SCN-Ion, in verdünnter Lösung, hat eine günstige Wirkung auf die Erregbarkeit des quergestreiften Muskels. So behandelte Schwarz<sup>3)</sup> Froschmuskeln mit einer Rohrzuckerlösung, bis ihre Erregbarkeit verloren war; die letztere wurde wieder hergestellt, wenn man den Muskel in Lösungen von Natriumsalzen legte. Die Muskeln wurden dann bis zur Ermüdung elektrisch gereizt; die Erregbarkeit blieb länger in NaSCN-Lösungen, als in denjenigen der anderen Natriumsalze erhalten. Die Anionenreihe in Beziehung zu dem günstigen Einfluß auf die Erregbarkeit war folgende:  $\text{SCN} > \text{I} > \text{Br} > \text{NO}_3 > \text{Cl}$ . Das SCN-Ion hat eine ähnliche günstige Wirkung, die Erregbarkeit des Muskels nach ihrem Verlust durch die Wirkung von  $\text{SO}_2$  wieder herzustellen. Schwarz schloß, daß diese Resultate von einer Wiederherstellung der Alterationsfähigkeit der Plasmamembran herrührt. SCN übt diese günstigen Wirkungen nur in niederen Konzentrationen aus; stärkere Lösungen verursachen permanente Kontraktion und die lang andauernde Applikation von schwachen Lösungen verursacht Verlust der Erregbarkeit (siehe unten).

Höber<sup>4)</sup> fand, daß SCN eine ähnliche Wirkung auf den Ruhestrom des Froschmuskels hat: es ist weniger wirksam als die meisten Anionen, die Muskelsubstanz, negativ zu machen. Tatsächlich verursacht es erst einen konträren Querlängsschnittstrom, aber dieser ist eher von kurzer Dauer und es erscheint bald ein Ruhestrom von regulärer Richtung; mit dem Erscheinen des letzteren gibt es einen Verlust der Erregbarkeit. Höber<sup>5)</sup> faßt die Beziehung folgendermaßen zusammen: „Bei lokaler Applikation positivieren sie (die Rhodanide) nämlich zunächst stark, stärker als die Jodide und dann tritt recht rasch an die Stelle der Positivierung eine

<sup>1)</sup> O. v. Fürth u. C. Schwarz, *Archiv f. d. ges. Physiol.* **129**, 525 (1909). — E. Rossi, *Zeitschr. f. Biol.* **56**, 253 (1911). — M. W. Worthington, *Proc. Soc. for Experim. Biol. and Med.* **9**, 88 (1912). Vgl. J. N. Langley, *Journ. of Physiol.* **50**, 408 (1916).

<sup>2)</sup> Siehe z. B.: C. Bernard, *Leçons sur les effets des substances toxiques et médicamenteuses*. Paris 1857, p. 354. — Setschenow, *Virchows Archiv* **14**, 356 (1858). — E. Pelikan, *Beiträge z. gerichtl. Med., Toxikol. u. Pharmakodyn.* 1858. — H. Dreser, *Archiv f. experim. Pathol. u. Pharmakol.* **27**, 50 (1890). — Siehe jedoch Podcopaew, *Virchows Archiv* **33**, 505 (1865).

<sup>3)</sup> C. Schwarz, *Archiv f. d. ges. Physiol.* **117**, 161 (1907).

<sup>4)</sup> R. Höber, *Archiv f. d. ges. Physiol.* **106**, 599 (1905); **134**, 311 (1910). — R. Höber u. H. Waldenberg, *ibid.* **126**, 331 (1909).

<sup>5)</sup> R. Höber, *Archiv f. d. ges. Physiol.* **134**, 311 (1910).

starke und irreversible Negativierung. Das ist offenbar das vollkommene Abbild der Erregbarkeitsänderung . . . ; der Positivierung entspricht die Steigerung der Negativierung das Absinken der Erregbarkeit.“

Lillie<sup>1)</sup> fand, daß NaSCN den Frostmuskel (normal oder curarisiert) für verschiedene chemische Reize stärker sensibilisiert als die meisten anderen Natriumsalze, d. h. Behandlung damit machte die Kontraktionen energischer. Dies ist besonders der Fall bei Reizung durch m/8 KCl, isotonischen Lösungen von Natriumsalzen, welche Kalium enthalten, durch  $\text{CHCl}_3$ , Saponin und andere cytolytische Gifte. Die Reaktion eines Muskels auf  $\text{CHCl}_3$  oder Saponin, nach Behandlung mit m/8 NaSCN (oder bestimmten anderen Salzen) nähert sich einer normalen Kontraktion, aber es gibt keine Erschlaffung und die assoziierte, koagulative Veränderung ist ausgesprochener, als in den ähnlich behandelten nicht sensibilisierten Muskeln.

Lillie behauptete, daß eine ähnliche Sensitivierung der motorischen Nerven durch diese Salze, aber langsamer, verursacht wurde. Mayr<sup>2)</sup> fand, daß SCN sehr wirksam ist, Strangfasern aufzulösen: Stücke des Rückenmarks eines Hundes wurden in verschiedenen Lösungen 24 Stunden lang gelegt und dann gefärbt; viele Anionen erhielten die Achsen-cylinder unversehrt, die Reihenfolge (für die Erhaltung der Strangfasern) war folgende:

Tartrat > . . .  $\text{SO}_4$  > . . . Br >  $\text{NO}_3$  > SCN > Cl > I.

In den obigen Fällen nimmt SCN dieselbe Stelle in der Reihe der Anionen ein, wie es im Falle der Wirkungen von diesen auf die Fällung von Eiereiweiß und von Lecithin und von Saponin-Salzhämolyse tut; die umgekehrte Reihenfolge gilt für die Salzhämolyse, die Fällung von Myogen und von saurem Eiweiß<sup>3)</sup>.

In Mayrs Versuchen über die Wirkungen von Anionen auf die Färbung des Rückenmarks wurde gefunden, daß die Reihe in bezug auf die Wirkungen auf die Intensität der Nissifärbung und der Intensität der Kernfärbung fast umgekehrt war; in diesen Fällen entsprach die Reihenfolge den Wirkungen des Zusatzes von 0,03 n HCl oder von Erdkalksalz auf die Eiweißfällung durch Alkalisalz.

Das SCN-Ion verursacht im Muskel eine Verkürzung (wahrscheinlich eine Wirkung auf den Tonus), welche nach Rossi<sup>4)</sup> in  $\frac{1}{10}$  n-Lösung beginnt nach einer halben bis zu einer Stunde und langsam ein Maximum erreicht; in 3 bis 4 Stunden kehrt der Muskel zur Norm zurück; in 2 n-Lösungen geht der Muskel in Starre über. Rossi fand, daß, wenn die Sulfocyanatlösung (2 n) durch Goethlinsche Lösung ersetzt wurde, wenn die Verkürzung ihr Maximum erreicht hatte, der Muskel rasch erschlaffte; eine frische Applikation der Sulfocyanatlösung verursachte eine neue Verkürzung, welche wiederum in Goethlinscher Lösung einer Erschlaffung Platz machte. Dies konnte mehrere Male (bis zu 8 mal) wiederholt werden. Schließlich hörte der Muskel auf, auf frische Lösungen des Sulfocyanats zu reagieren; es wurde gefunden, daß er jetzt seine Erregbarkeit auf andere chemische Reize (Chloroform) verloren hatte. Dieser Verlust der chemischen Erregbarkeit kann auch durch die lang andauernde Wirkung von schwachen Lösungen, welche zu Anfang nur eine vorübergehende Verkürzung verursachten, zustande gebracht werden.

Das SCN-Ion erhöht stark die Leistungsfähigkeit des Säugetiermuskels, wie von v. Fürth und Schwarz gezeigt wurde<sup>5)</sup>: die intravenöse Injektion von ungefähr 0,5 g NaSCN pro Kilo (Katze) erhöhte stark die Höhe der Kontraktion und die Menge der geleisteten Arbeit (bis 18 mal) auf elektrische Reizung des Muskels. Curare verminderte stark, aber vernichtete nicht diese Wirkung, welche offenbar teilweise von einer Wirkung auf die

<sup>1)</sup> R. S. Lillie, Amer. Journ. of Physiol. **25**, 22 (1909/10); Proc. Soc. for Experim. Biol. and Med. **7**, 170 (1910).

<sup>2)</sup> E. Mayr, Beiträge z. chem. Physiol. u. Pathol. **7**, 548 (1905/06).

<sup>3)</sup> Für eine Besprechung der Beziehung dieser Phänomene zur Kontraktilität siehe Höber, l. c.; ferner Zeitschr. f. allgem. Physiol. **10** B. 173 (1910). — Lillie, l. c.; auch Amer. Journ. of Physiol. **28**, 197 (1911).

<sup>4)</sup> E. Rossi, Zeitschr. f. Biol. **56**, 253 (1911). — F. B. Hofmann, Centralbl. f. Physiol. **23**, 299 (1909).

<sup>5)</sup> O. v. Fürth u. C. Schwarz, Archiv f. d. ges. Physiol. **129**, 525 (1909).



motorischen Endigungen und teilweise von einer direkten Wirkung auf die Muskelsubstanz herrührt.

v. Fürth und Schwarz glauben, daß die letztere Wirkung mit der Eigenschaft des SCN zusammenhängt, die Gerinnung von bestimmten Bestandteilen des Muskelplasmas zu beschleunigen, da auch andere Substanzen, welche diese Wirkung haben, die Leistungsfähigkeit des Muskels erhöhen.

**Muskelstarre.** Wenn Sulfocyanate direkt dem Froschmuskel appliziert werden, machen sie denselben rasch starr<sup>1)</sup>; bei Erwärmung gibt es keine weitere Kontraktion (Brodie und Richardson). v. Fürth behauptet, daß sie keine Starre erzeugen, wenn sie in die Arterien von lebenden Tieren injiziert werden<sup>2)</sup>, sie aber verursachen können, wenn sie in die Gefäße eines kurz vorher getöteten Tieres geleitet werden, besonders wenn etwas Calcium zugesetzt wird. Rossi fand, daß eine  $n\text{NaSCN}$ -Lösung Starre verursacht, wenn es in die Arterien von erregbaren Kaltfröschchen, aber nicht in weniger erregbare Tiere, injiziert wird; 2 n-Lösungen erzeugten sie immer. v. Fürth betont den Mangel des Parallelismus zwischen den Wirkungen der Sulfocyanate auf das Muskelplasma *in vitro* (wo sie sehr wirksam sind, Gerinnung zu erzeugen) und ihren Wirkungen im lebenden Tier, woraus er zuerst schloß, daß sie in letzterem keine Gerinnung (und Starre) verursachen. Später kamen v. Fürth und Lenk<sup>3)</sup> zu dem Schluß, daß die Sulfocyanate im Muskel des lebenden Tieres, sowie im ausgedrückten Plasma, Gerinnung verursachen, da man das Fehlen der Starre jetzt (in Übereinstimmung mit einer verschiedenen Ansicht von der Natur der Starre) für eine Folge der Gerinnung hielt, die zur Entquellung führt, welche, da sie die Lösung der Starre verursacht, direkt antagonistisch zu der Starre ist. Rossi nahm jedoch an, daß das scheinbare Fehlen der Starre in v. Fürths Versuchen davon herrührte, daß er schwer erregbare Tiere hatte, und daß er die Wirkungen nicht graphisch aufzeichnete.

Es werden nur wenige Versuche über die Wirkungen von SCN auf den glatten Muskel berichtet. Lillie<sup>4)</sup> fand  $\text{NaSCN}$  wirksamer, den glatten Muskel von der Larve von *Arenicola cristata* (ein Seeannelid) zu reizen, als andere Natriumsalze.  $\text{NaSCN}$  ist besonders wirksam, eine Diffusion von Pigment aus den Zellen in die umgebende Flüssigkeit zu verursachen. Diesen Wirkungen wird durch  $\text{CaCl}_2$  in viel geringerem Umfange im Falle des  $\text{NaSCN}$  entgegengewirkt, als im Falle der anderen Salze.

Pal<sup>5)</sup> fand, daß  $\text{NaSCN}$  eine Erschlaffung der Bronchialmuskulatur (Meerschweinchen) verursacht, welche durch Pepton oder  $\beta$ -Imidoazolyäthylaminchlorhydrat verengert worden waren.

O. Nasse<sup>6)</sup> fand, daß  $\text{KSCN}$ , intravenös injiziert, ausgesprochene Kontraktionen des Darmes verursacht, ähnlich, aber weniger heftig, wie die von Nicotin verursachten.

<sup>1)</sup> W. Kühne, *Myologische Untersuchungen*. 1860, S. 30. — T. G. Brodie and S. W. F. Richardson, *Phil. Transact. Roy. Soc. London* **191** B, 127 (1899). — E. Rossi, *Zeitschr. f. Biol.* **56**, 253 (1911).

<sup>2)</sup> O. v. Fürth, *Archiv f. experim. Pathol. u. Pharmakol.* **37**, 389; *Beiträge z. chem. Physiol. u. Pathol.* **3**, 543 (1903).

<sup>3)</sup> O. v. Fürth u. E. Lenk, *Biochem. Zeitschr.* **33**, 341 (1911).

<sup>4)</sup> R. S. Lillie, *Amer. Journ. of Physiol.* **28**, 197 (1911).

<sup>5)</sup> J. Pal, *Deutsche med. Wochenschr.* **38**, 5 (1912). G. Baehr und E. P. Pick, *Arch. f. experim. Pathol. u. Pharmakol.*, **74**, 41 (1913), fanden keine solche Wirkung; P. Trendelenburg, *ibid.*, **69**, 79 (1912) fand, daß SCN eine starke Tonussteigerung der isolierten Bronchialmuskulatur verursachte; es war wirksamer als irgendein anderes Anion.

<sup>6)</sup> O. Nasse, *Beiträge zur Physiologie der Darmbewegungen*. Leipzig 1866, S. 57.

## G. Stoffwechsel.

Die Angaben über die Wirkung der Sulfocyanate auf die N-Ausscheidung sind widersprechender Natur. Treupel und Edinger<sup>1)</sup> behaupteten, daß der Harnstickstoff und der Schwefel erhöht werden; Kabdebó<sup>2)</sup> sah dagegen keine Wirkung. Diena<sup>3)</sup> fand den Gesamtstickstoff nach der Einführung von einer Eiweißverbindung von HSCN vermindert. Mayer<sup>4)</sup> sah die  $\text{NH}_3$ -Ausscheidung erhöht; er fand keine Veränderung in den gesamten Sulfaten oder in den ätherischen Sulfaten, sondern eine Steigerung in dem neutralen Schwefel (von 15 oder 20% bis 40%). Mayer schloß, daß gewisse Phasen des Eiweißstoffwechsels durch die Sulfocyanate gehemmt werden.

Edinger und Treupel<sup>5)</sup>, Hausmann<sup>6)</sup> und Mayer<sup>7)</sup> fanden die Acidität des Harns von Menschen und Hunden vermindert oder die Alkalinität erhöht; die Phosphorsäure war vermindert. Treupel und Edinger behaupten, daß die Harnsäureausscheidung vermindert wird; Diena, daß sie erhöht wird.

$\text{NaSCN}$  (wie  $\text{NaNO}_3$ ,  $\text{NaI}$  und wahrscheinlich  $\text{NaBr}$ ), intravenös Hunden injiziert, erhöhte den Chlorprozentsatz im Harn (von 0,03 auf 0,3 in einem Falle) und auch die absolute Menge in chlorarmen Harnen<sup>8)</sup>; Acetat, Ferrocyanid, Phosphat und Sulfat verursachen Chlorretention. Sollmann vermutete, daß die  $\text{SCN}$ - (und  $\text{NO}_3$ - und  $\text{I}$ -) Ionen imstande sind,  $\text{NaCl}$  aus einer unfiltrierbaren Verbindung zu verschieben, und daß die anderen Anionen dazu nicht fähig sind<sup>9)</sup>.

## H. Tödliche Dosen.

Die vorhandenen Zahlen für die tödlichen Dosen der Sulfocyanate sind folgende:

### Frosch:

- a) per os: Maurel<sup>10)</sup> fand  $\text{KSCN}$ , 0,3 pro Kilo, immer tödlich; 0,2 waren niemals tödlich.
- b) Lymphsack: tödliche Dosis von  $\text{KSCN}$  liegt zwischen 0,25 und 0,35 g pro Kilo<sup>11)</sup>.
- c) intramuskulär: 0,4 g  $\text{KSCN}$  pro Kilo immer tödlich; 0,05 g niemals tödlich; 0,25—0,1 g gaben verschiedene Resultate [Maurel<sup>12)</sup>].

### Taube:

- a) subcutan: 0,5 g  $\text{KSCN}$  pro Kilo [Lodholz<sup>13)</sup>];
- b) intramuskulär: 0,75 g  $\text{KSCN}$  pro Kilo [Meurice<sup>14)</sup>].

<sup>1)</sup> G. Treupel u. A. Edinger, Münch. med. Wochenschr. **47**, 717 (1900).

<sup>2)</sup> G. Kabdebó, Magyar Orvosi Archivum **8**, 211; zit. nach Malys Jahresber. d. Tierchemie **37**, 401 (1907).

<sup>3)</sup> G. Diena, Biochem. Zeitschr. **39**, 12 (1912).

<sup>4)</sup> A. Mayer, Deutsches Archiv f. klin. Med. **79**, 194 (1904).

<sup>5)</sup> A. Edinger u. G. Treupel, Münch. med. Wochenschr. **48**, 1515 (1901). — G. Treupel u. A. Edinger, *ibid.* **49**, 563 (1902). — A. Edinger, Deutsche med. Wochenschrift **29**, 515 (1903).

<sup>6)</sup> A. Hausmann, Deutsches Archiv f. klin. Med. **74**, 207 (1902).

<sup>7)</sup> Mayer, l. c. Nach Saxl, Biochem. Zeitschr. **55**, 224 (1913) ist die Oxyprotein-säureausscheidung nach  $\text{NaSCN}$ -Fütterung gesteigert.

<sup>8)</sup> T. Sollmann, Amer. Journ. of Physiol. **9**, 425 (1903).

<sup>9)</sup> Vgl. W. Pauli, Verhandl. d. Kongr. f. inn. Med. **21**, 396 (1904).

<sup>10)</sup> E. Maurel, Compt. rend. de la Soc. de Biol. **64**, 725 (1908); **66**, 782 (1909).

<sup>11)</sup> M. Kahn, Biochemical Studies of Sulphocyanates. Diss. Columbia 1912, p. 74. — 0,24 g pro Kilo: R. Verbrugge, Arch. internat. de Pharmacodyn. et de Thérap. **5**, 161 (1899).

<sup>12)</sup> E. Maurel, l. c.

<sup>13)</sup> E. Lodholz, Univ. of Pennsylvania Med. Bulletin **18**, 279 (1905/06).

<sup>14)</sup> J. Meurice, Arch. intern. de Pharmacodyn. et de Thérap. **7**, 11 (1900).

**Weiß Ratte:**subcutan: 1 g KSCN pro Kilo [Lodholz<sup>1)</sup>].**Weiß Maus:**

subcutan: 0,4—0,6 g NaSCN pro Kilo (Hunt).

**Meerschweinchen:**a) per os: NaSCN, KSCN, NH<sub>4</sub>SCN, 0,6—0,8 g pro Kilo in 1,25—3proz. Lösung, verursachte den Tod in 1 Tag bis zu 4½ Stunden [Franz<sup>2)</sup>], (Hunt);b) subcutan: 0,75 g KSCN pro Kilo (Lodholz<sup>1)</sup>); 0,15—0,3 g KSCN pro Kilo [Kahn<sup>3)</sup>]; 0,5 g NaSCN (Hunt).**Kaninchen:**a) per os: Kaninchen starben in 6 Stunden bis 4 Tagen infolge von KSCN, 0,91—0,5 g pro Kilo in 4—8proz. Lösung [Franz<sup>4)</sup>]; 1 g KSCN war immer, 0,5 g war niemals tödlich [Maurel<sup>5)</sup>]; ca. 1 g KSCN pro Kilo [Florian<sup>6)</sup>];b) subcutan: 0,55 g KSCN pro Kilo immer tödlich; 0,4 g niemals tödlich [Maurel<sup>5)</sup>];c) intravenös: 0,15 g KSCN pro Kilo immer tödlich (K-Wirkung); 0,06 g niemals tödlich; variable Resultate mit 0,1 g [Maurel<sup>5)</sup>]; Franz<sup>4)</sup> injizierte in 97 Minuten 2,6 g NaSCN pro Kilo in n/5 (1,6%) Lösung, ehe der Tod verursacht wurde (Salzwirkung). — 0,4—0,6 g pro Kilo (in 10 ccm; Dauer der Injektion nicht angezeigt (Corper).**Hund:**intravenös: 0,1 g KSCN pro Kilo (K-Wirkung) [Lodholz<sup>7)</sup>]; 0,8 g NaSCN pro Kilo rasch in 10proz. Lösung injiziert, keine Wirkung [Franz<sup>4)</sup>].

## Isocyanide.

Maximowitsch<sup>8)</sup> behauptete, daß Methyl-, Äthyl-, Isopropyl-, Isobutyl-, Isoamyl- und Phenyl-Isocyanide nur sehr wenig giftig sind. Gautier<sup>9)</sup>, welcher beobachtete, daß, wenn sie eingeatmet werden, sie Übelsein, Kopfschmerzen<sup>10)</sup>, Schwindel, Depression und schließlich Diarrhöe verursachen, behauptete auch, daß sie nicht sehr giftig sind; mehrere Tropfen von Methylisocyanid in jedes Auge oder in den Mund eines Kaninchens gebracht und 0,5 g in eine Wunde bei einem kleinen Hunde eingeführt, hatten keine Wirkung.

Spätere Forscher stimmen jedoch überein, daß die Isocyanide, als eine Klasse, sehr giftige Verbindungen sind. Calmels<sup>11)</sup> behauptete, daß ein Kaninchen fast unmittelbar starb, wenn es den Dämpfen von Methylisocyanid ausgesetzt wurde, und daß Amylisocyanid Krämpfe verursachte; er sagte auch, daß die unteren Glieder der Reihe eher Herz- als Krampf-gifte sind (wie es auch die Isocyanessig- und Isocyanpropionsäuren waren). Falk<sup>12)</sup> fand, daß einige Tropfen Methylisocyanid, subcutan injiziert, Frösche und Kaninchen fast unmittelbar töten.

<sup>1)</sup> E. Lodholz, Univ. of Pennsylvania Med. Bulletin **18**, 279 (1905/06).

<sup>2)</sup> F. Franz, Arbeiten a. d. Kais. Gesundheitsamt **38**, 435 (1912).

<sup>3)</sup> M. Kahn, l. c.

<sup>4)</sup> Franz, l. c.

<sup>5)</sup> Maurel, l. c.

<sup>6)</sup> L. Florian, Gaz. méd. de Paris **60**, 317 (1889).

<sup>7)</sup> Lodholz, l. c.

<sup>8)</sup> Maximowitsch, Petersb. med. Wochenschr. **2**, 325 (1877).

<sup>9)</sup> A. Gautier, Annales de Chim. et de Phys. (4) **17**, 218 (1869).

<sup>10)</sup> L. Hermann, Lehrbuch der experimentellen Toxikologie. 1874, S. 298.

<sup>11)</sup> G. Calmels, Compt. rend. de l'Acad. des Sc. **98**, 536 (1884).

<sup>12)</sup> F. Falk, Virchows Archiv **99**, 164 (1885).



Äthylisocyanid ( $C_2H_5NC$ ) ist der Gegenstand sorgfältigerer Untersuchung gewesen als die anderen. Wedekind<sup>1)</sup> fand, daß es bei Kaninchen Erweiterung der Ohrgefäße, Verlangsamung der Atmung, Lähmung, Temperatursenkung und häufig Diarrhöe und Albuminurie verursacht; mit tödlichen Dosen kamen Krämpfe, wahrscheinlich asphyktischen Ursprungs, vor. Die Wirkungen unterschieden sich von jenen des  $HCN$  dadurch, daß sie keine Beschleunigung der Atmung oder Krämpfe bei anderen wie bei tödlichen Dosen verursachten, und daß sie dann weniger heftig waren; die tödliche Periode wurde auch verlängert. Ähnliche Wirkungen wurden auch bei Mäusen und Tauben erzeugt; im ganzen kamen Krämpfe nur mit tödlichen oder mehr als tödlichen Dosen vor, während 45 bis 58% der tödlichen Dosis von  $HCN$  Krämpfe erzeugte. Etwas von dem Gift schien unverändert durch die Lungen und den Harn ausgeschieden zu werden.

Maus. Subcutan: 0,0744 mg pro Gramm<sup>2)</sup>; 0,04 mg pro Gramm<sup>3)</sup> (nicht durch Schilddrüsenfütterung oder Natriumthiosulfat beeinflusst; die Giftigkeit wird durch die Einführung von Alkohol erhöht).

Kaninchen. Subcutan: 109,6 mg pro Kilo<sup>2)</sup>.

Taube. Subcutan: 0,099 mg pro Gramm<sup>2)</sup>.

Für Mäuse ist die Giftigkeit derselben Art wie die des Propionitrils; für Kaninchen scheint es 2—4 mal weniger giftig zu sein; für die Taube mehr als 10 mal so giftig.

Die tödliche Dosis von Tertiärbutylisocyanid ( $[CH_3]_3C \cdot NC$ ) für Mäuse war 0,09 mg pro Gramm (Hunt).

Die Wirkungen von Phenylisocyanid ( $C_6H_5NC$ ) auf Kaninchen sind nach Stark<sup>4)</sup> ganz verschieden von jenen von  $HCN$ , da es keine Dyspnöe, Krämpfe oder Exophthalmus gab; Muskelschwäche und Lähmung waren die ausgesprochensten Symptome. 0,02 g waren nicht tödlich für Kaninchen (Gewicht nicht bestimmt), wohl aber 0,03 g.

<sup>1)</sup> H. Wedekind, Beiträge zur Kenntnis der Wirkung des Äthylisocyanids. Diss. Kiel 1896.

<sup>2)</sup> H. Wedekind, l. c.

<sup>3)</sup> R. Hunt, Arch. intern. de Pharmacodyn. et de Théor. **12**, 447 (1904).

<sup>4)</sup> E. Stark, Untersuchungen über die Gewöhnung des tierischen Organismus an Gifte und über die Wirkung des Isonitrils. Diss. Erlangen 1887.

# Die Nitritgruppe\*).

Von

A. R. Cushny - Edinburg.

Mit 11 Textabbildungen.

Eine der frühzeitigsten Früchte der modernen Anwendung experimenteller Methoden auf das Studium der Pharmakologie war die Entdeckung der blutdruckherabsetzenden Wirkung von Körpern der Nitritreihe. Die anorganischen Salze der salpetrigen Säure besitzen diese Wirkung infolge der ONO-Anionen und die organischen Ester derselben, welche in den Geweben hydrolysiert werden, führen sie gleichermaßen herbei. Außerdem erzeugt eine Anzahl von organischen Estern der Salpetersäure ähnliche Wirkungen, offenbar weil sie in den Geweben verseift und zu Nitriten reduziert werden, und sogar die anorganischen Nitrate können in diesem Sinne eine Wirkung ausüben. Bei allen diesen ist der Stickstoff an das Metall oder an das Radikal durch die Vermittlung von Sauerstoff gebunden, d. h. die Körper sind wahre Salze oder Ester. Wenn der Stickstoff direkt an das Radikal gebunden ist, wie bei den Nitrokörpern, dann fehlt diese charakteristische Wirkung oder sie ist in so kleinem Umfang vorhanden, daß man annehmen kann, daß sie von der Bildung von Nitriten in den Geweben herrührt. Es gibt so zwei Reihen von isomeren Substanzen, von denen die eine die Depressorwirkung auf den Kreislauf besitzt, z. B. Äthylnitrit  $C_2H_5 \cdot O \cdot NO$ , während die andere, z. B. Nitroäthan  $C_2H_5 \cdot NO_2$ , fast davon frei ist.

Amylnitrit wurde zuerst von Balard<sup>1)</sup> im Jahre 1844 hergestellt und seine chemischen Eigenschaften wurden von Guthrie<sup>2)</sup> im Jahre 1859 untersucht, der zuerst bemerkte, daß nach Einatmung desselben Erröten des Gesichtes und des Kopfes und deutliche Beschleunigung des Pulses folgte. Richardson<sup>3)</sup> beobachtete, daß es die Gefäße der Schwimmhaut des Frosches erweiterte, erkannte aber die Bedeutung seiner Beobachtung nicht. Im Jahre 1867 beobachtete Gamgee, daß es einen deutlichen Abfall des Blutdrucks bei Tieren verursachte, und dies brachte Brunton<sup>4)</sup>, welcher bei Gamgees Versuchen zugegen war, auf den Gedanken, damit den Blutdruck in einem Falle von Angina pectoris, den er zu der Zeit behandelte, herabzusetzen. Die durch seine Behandlung erhaltene sofortige Erleichterung führte zu der Erkenntnis des Wertes dieses Präparats für die Behandlung dieser Krankheit und zu ihrer Einführung in die Therapie. Das Kaliumnitrit wurde von Reichert und Mitchell<sup>5)</sup> genau untersucht, ist

\* In diesem Abschnitt ist die Literatur nur bis 1913 berücksichtigt worden.

<sup>1)</sup> Balard, Ann. de Chim. et de Phys. **12**, 294 (1844).

<sup>2)</sup> Guthrie, Journ. Chem. Soc. **11**, 245 (1859); Annalen d. Chemie u. Pharmazie **111**, 82 (1859).

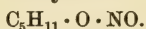
<sup>3)</sup> B. W. Richardson, Trans. Brit. Assoc. **1863**, 72.

<sup>4)</sup> D. L. Brunton, The Lancet **1867**, 27<sup>th</sup> July.

<sup>5)</sup> E. T. Reichert u. Mitchell, Amer. Journ. Med. Sc. **80**, 158 (1880).

aber in der Medizin wenig verwendet worden, Natriumnitrit ist von Hay<sup>1)</sup> eingeführt worden. Eine Reihe anderer Salpetrigsäure-Ester haben durch Cash und Dunstan<sup>2)</sup> eine sorgfältige Untersuchung erfahren. Unter den organischen Nitraten ist Nitroglycerin von vielen Forschern untersucht worden und wurde zuerst von Murrell<sup>3)</sup> empfohlen, um Gefäßerweiterung hervorzurufen. Verschiedene andere organische Nitrats sind von Leech<sup>4)</sup>, Marshall<sup>5)</sup> und Bradbury<sup>6)</sup> sorgfältig untersucht und in beschränktem Maße therapeutisch verwendet worden. Man kann jedoch sagen, daß das Amylnitrit und das Nitroglycerin noch fast unbestritten die Herrschaft auf diesem Gebiete behaupten. Die Wirkung des Amylnitrits ist sorgfältiger als irgendeine andere Verbindung dieser Gruppe untersucht worden, und wir wollen es als Typus derselben betrachten, während ihren anderen Gliedern nur in jenen Punkten Aufmerksamkeit geschenkt werden muß, in welchen sie von diesem abweichen.

## Amylnitrit.



**Allgemeine Symptome.** Die Einatmung von einigen Tropfen Amylnitrit führt fast unmittelbar ein Gefühl von Wärme im Kopf und im Nacken herbei. Klopfen der Arterien und ein Gefühl von Schwere und Fülle des Kopfes wird oft bemerkt. Manche Patienten klagen über Schwindel, andere über heftige Kopfschmerzen. Ein ständiger Zug ist deutliches Erröten des Gesichts und des Kopfes, das sich bis zum Nacken und der Brust ausdehnt, manchmal bis zu den Schamteilen reicht, manchmal auch die Arme einschließt. In den meisten Fällen ist es scharf auf den Nacken, den Kopf und die Brust beschränkt und erscheint oft in isolierten Flecken, welche sich ausbreiten und dann zusammenfließen. Der Puls ist deutlich beschleunigt, manchmal bis zum doppelten seiner normalen Geschwindigkeit, er wird manchmal unregelmäßig, während in anderen Fällen ein vorher unregelmäßiger Puls (wahrscheinlich extrasystolische Unregelmäßigkeit) regelmäßig schlagen kann. Im allgemeinen zeigen sich keine Symptome von seiten des Zentralnervensystems, aber in manchen Fällen werden die Patienten lebhaft und geschwätzig, während in sehr seltenen Fällen durch große Mengen Kollaps entstanden sein soll. Bald nach seiner Einführung, als es oftmals in großen Mengen und während längerer Zeit eingeatmet wurde, soll man undeutliches Sehen, Muskelzittern und lokalen oder allgemeinen Schweißausbruch beobachtet haben. Pick<sup>7)</sup> gibt an, daß nach einer vollen Dosis von Amylnitrit Gegenstände von gelber Farbe mit einem blau-violetten Hof mit wellenförmigem Rand umgeben erscheinen. In einem großen Prozentsatz der Fälle von Angina pectoris bringt die Einatmung von kleinen Mengen Amylnitrit fast unmittelbare Befreiung von den Schmerzen und dem Angstzustande.

**Wirkung auf den Kreislauf.** Am Menschen gewonnene Pulscurven zeigen, daß Amylnitrit sehr deutliche Beschleunigung des Pulses hervorruft. Die Form der Pulswelle wird stark dikrotisch. Der Blutdruck beim Menschen fällt

<sup>1)</sup> Matthew Hay, *Practitioner* **30**, 179 (1883).

<sup>2)</sup> J. Theodore Cash u. Wyndham R. Dunstan, *Phil. Trans. Roy. Soc.* **184**, B. 505 (1893).

<sup>3)</sup> W. Murrell, *The Lancet* **1879**, I, 80.

<sup>4)</sup> D. Leech, *Brit. Med. Journ.* **1893**, I, 1305; II, 4.

<sup>5)</sup> C. R. Marshall, *Journ. of Physiol.* **22**, 1 (1897). Diss. Manchester 1899.

<sup>6)</sup> J. B. Bradbury, *The Lancet* **1895**, 16. Nov.

<sup>7)</sup> Robert Pick, *Centralbl. f. d. med. Wissensch.* **1873**, 865.



rasch, wie Messungen mit modernen Methoden ergeben haben. So haben Wallace und Ringer<sup>1)</sup> einen durchschnittlichen Fall des Blutdrucks um 11—14% gefunden, wobei die Wirkung innerhalb 1 Minute nach der Einatmung beginnt, ihr Maximum nach etwa 3 Minuten erreicht und nach ungefähr 7 Minuten verschwindet. Hewlett<sup>2)</sup> erhielt ähnliche Resultate verbunden mit Beschleunigung der Herzaktion, die besonders deutlich bei jungen Erwachsenen, bei älteren Leuten dagegen verhältnismäßig unbedeutend war. Nach Lawrence<sup>3)</sup> setzten die Nitrite den systolischen, sowie den diastolischen Blutdruck beim Menschen herab.

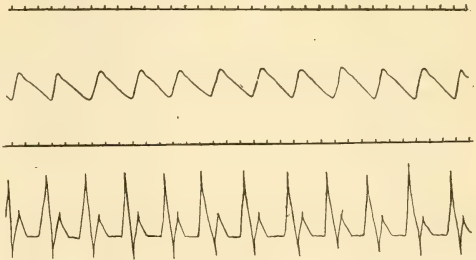


Abb. 1. Pulscurve bei einem Falle von Arteriosklerose. Vor Darreichung von Amylnitrit (obere Kurve). Nach der Einatmung von Amylnitrat (untere Kurve). Der Puls wurde stark dikrotisch, doch war keine Beschleunigung vorhanden.

**Wirkung auf den Blutdruck.** Wenn Amylnitrit durch eine Trachealkanüle eingeatmet wird, beginnt der Blutdruck bei Tieren innerhalb von 4—5 Sekunden

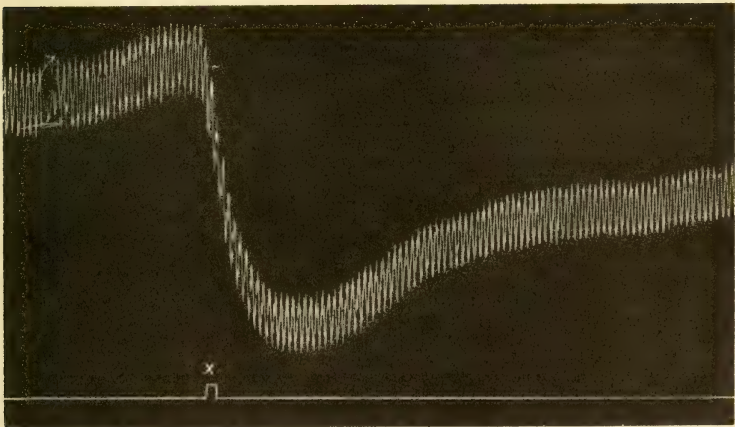


Abb. 2. Blutdruckkurve beim Hund; bei x Einatmung von Amylnitrit.

zu fallen und sinkt rasch. Dabei fallen ungefähr zwei Drittel der gesamten Senkung in die nächsten 10 Sekunden. Der tiefste Punkt wird 35—40 Sekunden nachdem die Einatmung begonnen hat, erreicht, und 5—8 Sekunden später setzt

<sup>1)</sup> Wallace u. Ringer, Journ. of Amer. Med. Assoc. **1909**, II, 1629.

<sup>2)</sup> A. W. Hewlett, Journ. of Med. Research **15**, 383 (1906).

<sup>3)</sup> Lawrence, Archives of Internat. Med. **9**, 409 (1912).

die Erholung ein und schreitet erst rasch und dann langsamer fort [Cash und Dunstan<sup>1)</sup>].

Das Sinken des Blutdrucks wurde zuerst von Gamgee beobachtet und die Tatsache, daß es von einer Beschleunigung des Pulses begleitet war, veranlaßte ihn, dasselbe der Gefäßerweiterung und nicht einer Wirkung auf das Herz zuzuschreiben. Bald darauf zeigte Brunton<sup>2)</sup>, daß Kompression der Aorta das Sinken des Blutdrucks verringert, und es steht seitdem außer Zweifel, daß der Fall des Blutdrucks nach mäßigen Mengen von Amylnitrit von Veränderungen im Gefäßgebiete herrührt, während die Tätigkeit des Herzens nicht geschwächt wird. Durchschneidung der Vagi oder des N. depressor verändert die Wirkung in keiner Weise (Brunton<sup>2)</sup>, Gamgee). Der Sitz der Wirkung ist jedoch ein Gegenstand der Diskussion gewesen. Denn während Brunton und viele andere Forscher glauben, daß Amylnitrit die Gefäße durch direkte Wirkung auf dieselben erweitert, halten Filehne<sup>3)4)</sup> und einige andere daran fest, daß die Erweiterung von Veränderungen im vasomotorischen Zentrum herrührt. Brunton zeigte, daß nach vollständiger Durchschneidung des Rückenmarks in der Cervicalgegend Amylnitrit noch immer Blutdrucksenkung verursacht, die durch Kompression der Aorta verringert werden kann. Mayer und Friedrich<sup>5)</sup> erhielten dasselbe Resultat in einer Versuchsreihe, in der sie die Gehirnarterien ligierten, respektive abklemmten, um die von denselben versorgten Gehirnzentren außer Funktion zu setzen. Doch blieb die Amylnitritwirkung nicht aus, selbst wenn die Asphyxie keine Blutdrucksteigerung verursachte, was beweisen soll, daß, wenn vasomotorische Zentren noch überlebten, sie jedenfalls nur unbedeutend den Blutdruck zu beeinflussen vermochten.

Während diese Beobachtung nicht ernstlich angezweifelt wurde, entstand eine große Diskussion über die Frage, ob durch Amylnitrit die Gefäße eines Organs erweitert werden können, das, soweit seine nervöse Versorgung in Betracht kommt, völlig vom Zentralnervensystem isoliert wird. Unglücklicherweise lenkten die früheren Forscher ihre Aufmerksamkeit hauptsächlich auf die Gefäße des Kaninchenohrs, das wegen der Verwickeltheit seiner vasomotorischen Nervenversorgung und auch wegen der Tatsache, daß die Größe seiner Gefäße sich spontan verändert und durch Hitze und Kälte besonders beeinflusst wird, ungeeignet ist. Die Ohrgefäße werden beim unversehrten Kaninchen zweifellos durch Amylnitrit stark erweitert, ebenso nach Durchschneidung des Halssympathicus in manchen Fällen [Schüller<sup>6)</sup>, Filehne<sup>4)</sup>], jedoch nicht in allen [Filehne<sup>4)</sup>]. Marinesco<sup>7)</sup> behauptet, daß nach vollständiger Ausschaltung der Nerven der Ohrgefäße auf einer Seite durch Durchschneidung des Halssympathicus und des N. auricularis magnus die Einführung von Amylnitrit Verengerung der Gefäße auf jener Seite und Erweiterung derselben auf der nicht operierten Seite verursacht. Diese Beobachtung konnte nur durch aktive zentrale Gefäßerweiterung durch Amylnitrit erklärt werden

<sup>1)</sup> J. Theodore Cash u. Wyndham R. Dunstan, Phil. Trans. Roy. Soc. **184**, B. 505 (1893).

<sup>2)</sup> D. L. Brunton, Ludwigs Arbeiten **4**, 101 (1869); Journ. of Anat. and Physiol. **5**, 92 (1871).

<sup>3)</sup> W. Filehne, Archiv f. d. ges. Physiol. **9**, 470 (1874).

<sup>4)</sup> W. Filehne, Archiv f. Anat. u. Physiol. **1879**, 385.

<sup>5)</sup> Sigmund Mayer u. J. J. Friedrich, Archiv f. experim. Pathol. u. Pharmakol. **5**, 55 (1876).

<sup>6)</sup> Maximilian Schüller, Berl. klin. Wochenschr. **1874**, 295.

<sup>7)</sup> G. Marinesco, Arch. intern. de Pharmacodyn. **1**, 71 (1895).

und ist wahrscheinlich unrichtig. Bayliss<sup>1)</sup> fand, daß nach vollständiger Ausschaltung der Nerven der Glandula submaxillaris durch Durchschneidung des Halssympathicus und der Chorda tympani die Einführung von Amylnitrit den durch den Ausfluß aus der Vene gemessenen Blutstrom durch die Drüse beschleunigt, und F. Pick<sup>2)</sup> stellt fest, daß Durchschneidung des N. ischiadicus die Reaktion der Gefäße der hinteren Extremität auf Amylnitrit, an dem Ausfluß aus der Femoralvene gemessen, nicht verändert. Diese Versuche, bei welchen direkte Messungen möglich waren, scheinen ein größeres Gewicht zu besitzen, als die Resultate, welche durch direkte Beobachtung vermittels des Auges über die Weite der Ohrgefäße gesammelt worden sind.

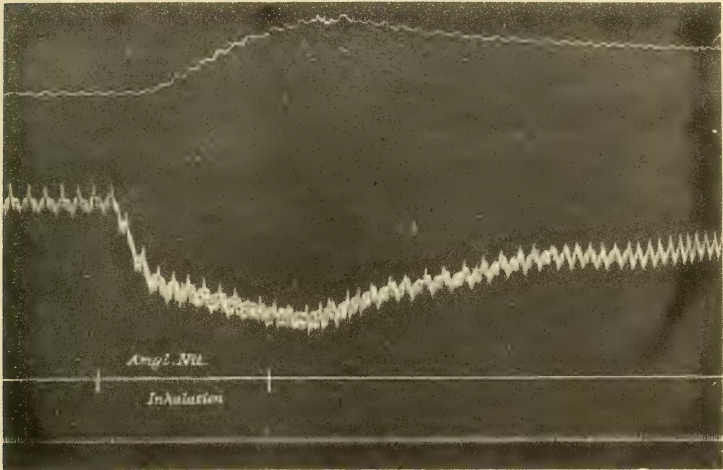


Abb. 3. Kurve des Blutdrucks (untere) und des Ohrvolumens (obere) beim Hund. Amylnitrit wurde zwischen den Zeichen auf der Signallinie eingeatmet. (Dixon.)

Die durch Amylnitrit erweiterten Gefäße werden durch Reizung der gefäßverengernden Nerven kontrahiert, wie beim Kaninchenohr [Bernheim<sup>3)</sup>, Filehne<sup>4)</sup>] und auch für das Splanchnicusgebiet [Bernheim<sup>5)</sup>, Cash und Dunstan<sup>6)</sup>] gezeigt wurde. Aber es ist eine stärkere Reizung der Vasoconstrictoren nötig, um die unter Amylnitritwirkung stehenden Gefäße zu kontrahieren, als vor seiner Einführung oder nachdem diese Wirkung vorüber ist [Schramm<sup>7)</sup>, Cash und Dunstan<sup>6)</sup>]. Dies zeigt, daß Amylnitrit eine periphere Wirkung auf die Gefäße oder die gefäßverengernden Nervenendigungen

<sup>1)</sup> Private Mitteilung.

<sup>2)</sup> F. Pick, Archiv f. experim. Pathol. u. Pharmacol. **42**, 389 (1899).

<sup>3)</sup> Felix Bernheim, Archiv f. d. ges. Physiol. **8**, 253 (1874).

<sup>4)</sup> W. Filehne, Archiv f. d. ges. Physiol. **9**, 470 (1874).

<sup>5)</sup> Bernheim, Archiv f. d. ges. Physiol. **8**, 253 (1874).

<sup>6)</sup> J. Th. Cash u. W. R. Dunstan, Phil. Trans. Roy. Soc. **184**, B. 505 (1893).

<sup>7)</sup> Schramm, Archiv f. Psych. **5**, 317 (1875).



hat, obgleich dieselben nicht vollkommen von ihm gelähmt werden [Pick<sup>1)</sup>]. Ähnliches fanden François-Franck<sup>2)</sup> und Huizinga<sup>3)</sup>, welche zeigten, daß Reizung eines sensorischen Nerven reflektorische Verengung der durch Amylnitrit erweiterten Gefäße und eine Drucksteigerung erzeugt, so daß der ganze Reflexbogen unversehrt zu sein scheint, obgleich er nicht so empfindlich ist wie in der Norm [Reichert und Mitchell<sup>4)</sup>]. In allen diesen Versuchen wurde das Nitrit in kleinen Mengen durch Einatmung eingeführt, so daß sie, soweit die Dosierung in Betracht kommt, mit den Versuchen am unversehrten Tier ganz genau zu vergleichen sind. Wenn der Blutdruck fällt, wächst das Volumen der Organe durch das sich in ihnen ansammelnde Blut, wie für das Ohr in Abb. 3 und für das Darmvolumen in Abb. 5 gezeigt wird. Das Verhältnis der Blutfüllung der verschiedenen Organe ist noch nicht näher untersucht und variiert wahrscheinlich, je nach den Giftmengen und der verschiedenen Dehnbarkeit der Arterien. Nach Dossin<sup>5)</sup> kann das Nierenvolumen tatsächlich abnehmen, wenn der Blutdruck fällt.

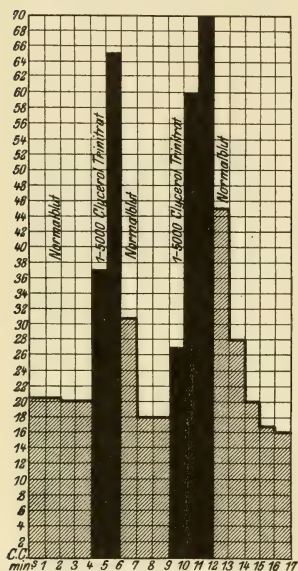


Abb. 4. Graphische Darstellung des venösen Ausflusses aus der Schafsniere, die mit Blut (schraffierter Teil) und mit Blut, das 1:5000 Nitroglycerin enthielt, durchströmt wurde. Die Zeit ist in Minuten auf der Abszisse angegeben. Die Anzahl der Kubikzentimeter pro Minute ist auf der Ordinate verzeichnet. (Marshall.)

denen die Stromgeschwindigkeit in einer Extremität mit Hilfe einer Stromuhr, welche in die Vena femoralis eingeführt worden war, festgestellt wurde. Die Ein-

wirkung auf die überlebenden Organe. Es ist gezeigt worden [Kobert<sup>6)</sup>, Thomson<sup>7)</sup>, Atkinson<sup>8)</sup>, Leech<sup>9)</sup>, Marshall<sup>10)</sup>], daß Nitrite, welche durch die Gefäße von überlebenden Organen geleitet werden, dieselben erweitern und den Ausfluß aus den Venen erheblich steigern. So vermehrte in Koberts Versuchen Amylnitrit in 0,5 proz. Lösung den Ausfluß um das 9fache, und Marshall fand nach 0,02 % Nitroglycerin eine Erhöhung desselben um das 4,5fache. Diese Wirkung auf die ausgeschnittenen Organe ist in der Tat ein Demonstrationsversuch geworden, über den eine weitere Diskussion sich erübrigt. Daß dieselbe Wirkung beim unversehrten Tier erhalten werden kann, ist von Burton-Opitz und Wolf<sup>11)</sup> in Versuchen gezeigt worden, in

<sup>1)</sup> Robert Pick, Centralbl. f. d. med. Wissensch. **1873**, 865.

<sup>2)</sup> Ch. A. François-Franck, Gaz. méd. **1879**, 270.

<sup>3)</sup> D. Huizinga, Archiv f. d. ges. Physiol. **11**, 207 (1875).

<sup>4)</sup> E. T. Reichert u. Mitchell, Amer. Journ. Med. Sc. **80**, 158 (1880).

<sup>5)</sup> Felix Dossin, Archiv internat. de Pharmacodyn. **21**, 425 (1912).

<sup>6)</sup> R. Kobert, Archiv f. experim. Pathol. u. Pharmakol. **22**, 77 (1886).

<sup>7)</sup> Thomson, Über die Beeinflussung der peripheren Gefäße durch pharmakologische Agenzien. Diss. Dorpat 1886.

<sup>8)</sup> G. Armstrong Atkinson, Journ. of Anat. and Physiol. **22**, 239. 351 (1888).

<sup>9)</sup> B. Leech, Brit. Med. Journ. **1893**, I, 1305. II, 4.

<sup>10)</sup> C. R. Marshall, Journ. of Physiol. **22**, 1 (1897). Diss. Manchester 1899.

<sup>11)</sup> R. Burton-Opitz u. Wolf, Journ. of experim. Med. **12**, 278 (1910).

spritzung einer kleinen Menge von Amylnitritlösung in die Arteria femoralis verursachte eine große Beschleunigung und Druckanstieg in der Vena femoralis, während der allgemeine Blutdruck anfangs unverändert blieb und erst leicht sank, als das Gift den allgemeinen Kreislauf erreichte. Schließlich hat Cow<sup>1)</sup> gezeigt, daß ausgeschnittene Arterienringe sich in Nitritlösung rasch erweitern und eine Zeitlang erschlafft bleiben. Diese Wirkung ist allen untersuchten Arterien, die Lungen- und Coronargefäße mit einbegriffen, gemeinsam. Er schließt daher daraus, daß die Wirkung wahrscheinlich eine direkte auf den Muskel, und nicht auf die Nervenendigungen ist.

**Gibt es eine Wirkung auf die vasomotorischen Zentren?** Daß Amylnitrit eine periphere Wirkung ausübt, ist sicher festgestellt. Doch halten noch immer einige Autoren daran fest, daß die Gefäßerweiterung jedenfalls teilweise von einer Lähmung des gefäßverengernden Zentrums herrührt, und es müssen die Beweise für und gegen diese Ansicht geprüft werden. Ein Argument, das einiges Gewicht besitzt, ist die begrenzte Ausbreitung des in der Haut beobachteten Rotwerdens. Bei manchen Individuen umfaßt es nur die Gegend, die unter dem Einflusse des Schamgefühls oder der Nervosität errötet, wie zuerst von Darwin beobachtet wurde, während bei andern das Rotwerden durch Amylnitrit fleckig lokalisiert wird. Filehne folgerte daraus, daß dies eher auf eine Wirkung auf das Zentrum als auf die peripheren Gefäße hinweist, denn seiner Meinung nach müßten sich alle Gefäße in gleicher Weise erweitern, wenn der Muskel direkt affiziert wurde. Diesem Argument darf jedoch heutzutage kein allzu großes Gewicht beigelegt werden, denn es ist von Gottlieb und Magnus gezeigt worden, daß gewisse Substanzen, z. B. die Digitalisglucoside, welche fraglos direkt auf die Muskelzellen der Gefäße wirken, doch gewisse Gefäßgebiete stärker kontrahieren als andere. Die Tatsache, daß Amylnitrit ausgesprochenere Erweiterung in bestimmten Hautgefäßen herbeiführt, als in anderen, ist daher nicht unvereinbar mit seiner direkten Wirkung auf die Gefäßwände.

Es wurden von Filehne mehrere Versuchsreihen zur Stütze seiner Ansicht ausgeführt. In der ersten Reihe<sup>2)</sup> wurde der Halsympathicus auf einer Seite durchschnitten und elektrisch gereizt, so daß die Weite der Ohrgefäße dieselbe war, wie auf der unversehrten Seite. Nun erweiterte Amylnitrit die Gefäße auf der unversehrten Seite, da diese in Verbindung mit dem vasomotorischen Zentrum standen, während jene auf der verletzten Seite, deren Weite durch die elektrische Reizung konstant erhalten wurde, in ihrer Größe unverändert blieben. Aber dieser Versuch ist nicht ganz beweisend, denn wie F. Pick<sup>3)</sup> zeigte, blieb das Ohr auf der verletzten Seite noch durch den großen Auricularnerv in Verbindung mit dem vasomotorischen Zentrum. Man hätte daher eine teilweise Erweiterung seiner Gefäße erwarten sollen, wenn eine zentrale Wirkung existierte. Die Schwierigkeiten, die normale Beschaffenheit durch elektrische Reizung, nur unter Leitung des Auges, zu erhalten, sind offenkundig, so daß diese Beobachtung durch die Versuche von Cash und Dunstan widerlegt zu sein scheint, welche zeigten, daß stärkere Reizung des Splanchnicus nötig war, um die Mesenterialgefäße zu kontrahieren und den Blutdruck zu heben nach der Darreichung von Amylnitrit, als vor dessen Einführung. Überdies zeigte F. Pick<sup>4)</sup>, daß Durchschneidung des N. ischiadicus in keiner

<sup>1)</sup> Douglas Cow, Journ. of Physiol. **42**, 137 (1911).

<sup>2)</sup> W. Filehne, Archiv f. d. ges. Physiol. **9**, 470 (1874).

<sup>3)</sup> R. Pick, Centrbl. f. d. med. Wissensch. **1873**, 865.

<sup>4)</sup> F. Pick, Archiv f. experim. Pathol. u. Pharmacol. **42**, 399 (1899).

Weise die Reaktion der Extremitätengefäße auf Amylnitrit verändert. Und Dossin<sup>1)</sup> fand, indem er den peripheren Widerstand in den beiden Hinterbeinen des Hundes manometrisch maß, daß in dem einen, in welchem die Nerven durchschnitten worden waren, Nitrit den Widerstand eher stärker herabsetzte, als in dem anderen, in dem die Gefäße mit dem vasomotorischen Zentrum im Zusammenhang geblieben waren.

In einer zweiten Serie versuchte Filehne, das Ohr der einen Seite mit normalem Blut zu durchströmen, während Amylnitrit durch Einatmung dem Zentrum zugeführt wurde; die Ohrgefäße erweiterten sich hier auch, obgleich kein Nitrit zu ihnen gelangte. Aber es glückte ihm nur ein Versuch vollständig, so daß der Beobachtung kein großes Gewicht beigelegt werden kann. Sie wird direkt von Burton - Opitz<sup>2)</sup> widerlegt. Dieser fand an einem künstlich durchbluteten Bein, dessen Nerven in Zusammenhang mit dem Zentralnervensystem gelassen wurden, nach Einatmung von Amylnitrit keine Veränderung der Durchströmung. Ein ähnlicher Versuch von Filehne bestand darin, die Rückkehr des Blutes aus dem Ohr durch Druck auf die Vene zu verhindern, während Amylnitrit eingeatmet wurde. Wenig oder gar nichts von dem Gifte konnte das Ohr erreichen, als es jedoch das Zentrum erreichte, beobachtete Filehne Erweiterung der Ohrgefäße.

In einer dritten Versuchsreihe verhinderte er den Zugang von Amylnitrit zu dem Zentralnervensystem durch Ligatur und Abklemmung der Art. Carotis int. und subclavia, während er seinen Zutritt zu dem Ohr durch die Carotis externa zuließ; das Ohr blieb blaß, selbst nachdem das Amylnitrit es längst erreicht hatte, rötete sich aber nach der gewöhnlichen Zeit, als das Gift nach Entfernung der Klammern Zugang zu dem Gehirn gefunden hatte. In dieser Serie zeigen sich die Schwierigkeiten der Methode deutlich, denn es kann keine Frage sein, daß das Amylnitrit eine direkte Wirkung auf die Gefäße besitzt, doch wurde das in diesen Versuchen nicht beobachtet, und dies setzt den Wert der erhaltenen positiven Resultate herab. R. Pick<sup>3)</sup> klemmte die Carotis eines Kaninchens ab und fand, daß die Einatmung von Amylnitrit keine Erweiterung der Gefäße des entsprechenden Ohres erzeugte, während bei einem anderen Tier mit abgeklemmter Carotis Durchschneidung des Cervicalsympathicus Rotwerden des Ohres verursachte; er schloß daraus, daß Amylnitrit nicht dieselbe Wirkung hat, wie Ausschaltung der zentralen Versorgung der Ohrgefäße. Aber wie Filehne zeigt, reagieren die verschiedenen Tiere verschieden auf Durchschneidung des Sympathicus, und die Lösung der Frage durch diesen Versuch kann nicht als gelungen gelten.

Die sinnreichen Versuche von Filehne scheinen daher ganz unzureichend zu sein, um seine Ansicht, daß die Wirkung des Amylnitrits rein zentral sei, sicher zu stellen, und lassen völlig den bündigen Beweis dafür vermissen, daß es außer den bewiesenen peripheren Wirkungen eine subsidiäre zentrale Wirkung gibt.

Nachdem Mayer und Friedrich sich überzeugt hatten, daß die Hauptwirkung peripher ist, versuchten sie zu bestimmen, ob die Zentren sekundär daran beteiligt wären, und zwar auf folgende Weise: Es wurden zwei große Kaninchen so präpariert, daß je eine Carotis eines jeden mit einem Quecksilbermanometer verbunden wurde; vermittelt Kanülen und Röhren wurden

<sup>1)</sup> Felix Dossin, Arch. internat. de Pharmacodyn. **21**, 425 (1912).

<sup>2)</sup> R. Burton - Opitz and Wolf, Journ. of experim. Med. **12**, 278 (1910).

<sup>3)</sup> R. Pick, Deutsches Archiv f. klin. Med. **17**, 127. — Über das Amylnitrit und seine therapeutische Anwendung. Berlin 1874.



Verbindungen zwischen beiden Tieren so hergestellt, daß die ganze Blutversorgung des Gehirns des ersten von dem zweiten besorgt werden konnte, während das venöse Blut aus dem Gehirn des ersten aus der durchschnittenen Vena jugularis ausfloß. Nun ließen sie das zweite Kaninchen Amylnitrit einatmen, bis der Blutdruck beträchtlich gefallen war. Dann wurden die Verbindungen geöffnet, so daß das Gehirn des ersten Tieres dieses vergiftete Blut erhielt. In drei Versuchen kam es nicht zu einem Sinken des Blutdrucks beim ersten Kaninchen, obgleich das vasomotorische Zentrum das Blut erhielt, welches genügte, um die arterielle Spannung des blutspendenden Tieres herabzusetzen. Diese Versuche, welche, ungleich jenen von Filehne, Messungen der Wirkung des Giftes gestatteten, zeigen nicht nur, daß das vasomotorische Zentrum nicht der Hauptsitz der Wirkung ist, sondern daß es sogar nicht einmal eine subsidiäre Rolle bei der Wirkung spielt.

Ein weiterer Beweis gegen die Ansicht, daß die Wirkung zentral ist, wird durch die sorgfältigen Versuche von Cash und Dunstan geliefert. Sie bestimmten genau die Zeit zwischen dem Anfang der Einatmung und dem maximalen Fall des Druckes bei der Katze. Nach der Erholung banden, respektive klemmten sie die Blutgefäße des Gehirns ab und führten wieder dieselbe Menge desselben (reinen) Amylnitrits ein. Der maximale Druckabfall fand genau nach derselben Zeit statt, was zeigte, daß das Gehirn nicht an der Wirkung beteiligt war. Bei einer anderen Serie klemmten sie die Hirnarterien ab und injizierten Amylnitrit in Salzlösung in das kraniale Ende der Carotis. Der Blutdruck stieg anstatt zu fallen, fiel aber, nachdem die Klemmen entfernt worden waren und das Gift die peripheren Gefäße erreichen konnte. Das umgekehrte Experiment wurde kürzlich von Dossin<sup>1)</sup> ausgeführt, welcher den peripheren Widerstand in beiden Hinterbeinen des Hundes maß. Er injizierte Nitrit in das eine Bein und fand danach in diesem den Widerstand herabgesetzt, bevor das andere Bein affiziert wurde, d. h. ehe das Gift den allgemeinen Kreislauf und das Zentralnervensystem erreicht hatte.

In einer anderen Versuchsreihe fanden Cash und Dunstan, daß die Senkung langsamer und allmählicher war, wenn sie Nitrit in das kraniale Ende der Carotis injizierten, als wenn es intravenös gegeben wurde, während man das Umgekehrte hätte erwarten müssen, wenn es sich um eine zentrale Wirkung handelte. Biedl und Reiner<sup>2)</sup> fanden sogar den allgemeinen Blutdruck durch diese Injektionsmethode erhöht.

Diese Versuche zeigen deutlich, daß das vasomotorische Zentrum in der Medulla nicht an der durch Amylnitrit herbeigeführten Drucksenkung beteiligt ist. Es bleiben noch die Zentren im Rückenmark, welche nicht durch die erwähnten Maßnahmen ausgeschlossen worden sind. Aber nach Durchschneidung des Halsrückenmarkes ist der Druckabfall nach Amylnitrit ganz geringfügig im Vergleich zu dem des unversehrten Tieres, und die von den überlebenden Zentren gespielte Rolle kann daher nur eine ganz unbedeutende sein. In einigen Versuchen von Mayer und Friedrich, in denen der Kreislauf des Gehirns unterbrochen worden war, verursachte Asphyxie keine Drucksteigerung, ein Beweis, daß diese Zentren unwirksam waren, während Amylnitrit den gewöhnlichen leichten Fall erzeugte.

Die gefäßerweiternde Wirkung des Amylnitrits ist daher eine rein periphere auf die Gefäßwände selbst.

<sup>1)</sup> Felix Dossin, Arch. internat. de Pharmacodyn. **21**, 425 (1912).

<sup>2)</sup> Arthur Biedl u. Max Reiner, Archiv f. d. ges. Physiol. **79**, 188 (1900).

**Wirkung auf die peripheren Gefäße.** Da die Wirkung sich auf diese Weise als peripher erwiesen hat, erhebt sich die weitere Frage, ob sie auf die Muskulatur der Gefäße oder auf die darin liegenden Nervenendigungen ausgeübt wird. Dies ist jedoch noch nicht festgestellt worden. Brunton<sup>1)</sup> nimmt an, daß sie möglicherweise auf einer Reizung der gefäßerweiternden Nervenendigungen beruhen; eine Ansicht, die auch Amez-Droz<sup>2)</sup> und François-Franck<sup>3)</sup> teilen, deren Richtigkeit indessen noch unbewiesen ist. Ebenso fehlt der Nachweis, daß eine Wirkung auf die Endigungen der gefäßverengernden Nerven ausgeschlossen ist. Aber die Tatsachen, daß Nitrite alle Gefäße erweitern, welches auch ihre Innervation sei, daß sie stark auf den Muskel wirken und daß ein naher Parallelismus zwischen der vaso-depressorischen Wirkung und der Muskelwirkung der verschiedenen Glieder der Serien besteht [Cash und Dunstan<sup>4)</sup>], stützen die Ansicht, daß es sich um eine direkte Wirkung auf die Muskulatur handelt.

Fröhlich und Loewi<sup>5)</sup> behaupten, daß die kranialen und sakralen autonomen Erweiterungsfasern zu den Gefäßen der Zunge, der Speicheldrüsen und des Penis, ganz oder teilweise ihre gefäßerweiternde Kraft nach großen Dosen von Nitriten verlieren, und schreiben dies einer spezifischen Wirkung auf die Endigungen der postganglionären Fasern zu. Aber Bayliss<sup>6)</sup> vermochte nicht ihre Beobachtung bezüglich der Endigungen der Chorda tympani zu bestätigen, deren Reizung Erweiterung der Gefäße der Glandula submaxillaris selbst nach großen Mengen von Nitriten hervorrief.

Wie schon erwähnt, hat man bei allen mittels der Durchströmungsmethode untersuchten Gefäßen eine Erweiterung unter dem Einfluß von Nitriten gesehen und diese Beobachtung an vielen Organen am lebenden Tier bestätigt gefunden. Die zuerst von Richardson<sup>7)</sup> beobachtete Gefäßerweiterung der Froschschwimmhaut haben auch andere gesehen [Amez-Droz<sup>8)</sup>, Gaspey<sup>9)</sup>]. Gaspey<sup>9)</sup> machte auch dieselbe Beobachtung an der Froschzunge und er bemerkte, daß die Blutung aus verletzten Gefäßen wieder anfängt, wenn Amylnitrit eingegeben wird. Gefäßerweiterung der Pia wurde direkt von Schüller<sup>10)</sup>, McBride und Kempter<sup>11)</sup>, Biedl und Reiner<sup>12)</sup> beobachtet und von François-Franck<sup>13)</sup> mittelst des Kinematographen aufgeschrieben. Letzterer stellt fest, daß die Erweiterung nach 25—40 Sekunden anfängt, ihr Maximum in  $1\frac{1}{2}$ —2 Minuten erreicht und 5—10 Minuten andauert.

Eine Reihe von Forschern hat versucht, durch Messung des Druckes in oder des Ausflusses aus den Venen des Gehirns die Wirkung auf die Blutgefäße des Gehirns zu bestimmen. Diese muß jedoch größtenteils von den Wirkungen auf den allgemeinen Kreislauf abhängen, da ein deutlicher Fall des Aortendrucks infolge Erweiterung der Splanchnicusgefäße leicht dazu führt, das durch

<sup>1)</sup> T. L. Brunton, Ludwigs Arbeiten 4, 101 (1860); Journ. of Anat. and Physiol. 5, 92 (1871).

<sup>2)</sup> Amez-Droz, Arch. de Physiol. norm. et Pathol. 5, 467 (1873).

<sup>3)</sup> Ch. A. François-Franck, Gaz. méd. 1879, 270.

<sup>4)</sup> J. Th. Cash u. W. R. Dunstan, Phil. Trans. Roy. Soc. 184, B. 505 (1893).

<sup>5)</sup> A. Fröhlich u. O. Loewi, Archivf. experim. Pathol. u. Pharmakol. 59, 34 (1908).

<sup>6)</sup> W. M. Bayliss, Journ. of Physiol. 37, 256 (1905).

<sup>7)</sup> B. W. Richardson, Trans. Brit. Assoc. 1863, 72.

<sup>8)</sup> Amez-Droz, Arch. de Physiol. norm. et Pathol. 5, 467 (1873).

<sup>9)</sup> Otto Gaspey, Virchows Archiv 75, 301 (1879).

<sup>10)</sup> Maximilian Schüller, Berl. klin. Wochenschr. 1874, 294.

<sup>11)</sup> McBride und Kempter, Chicago Journ. of nervous and mental Diseases 1875, 177.

<sup>12)</sup> Arthur Biedl u. Max Reiner, Archiv f. d. ges. Physiol. 79, 188 (1900).

<sup>13)</sup> Ch. A. François-Franck, Compt. rend. de la Soc. de Biol. 55, 1448 (1903).

das Gehirn fließende Blut zu vermindern. Gärtner und Wagner<sup>1)</sup> beobachteten einen vermehrten Strom aus den kranialen Venen unter dem Einfluß von Amylnitrit, während Hürthle<sup>2)</sup> in einem Versuch Gefäßerweiterung, in einem anderen keine Wirkungen beobachtete. Biedl und Reiner<sup>3)</sup> sahen, wenn sie eine Lösung von Amylnitrit gehirnwärts in die Carotis injizierten, einen deutlichen Druckabfall im Circulus Willisii, einen vermehrten Ausfluß aus der Hirnvene und Anschwellung und Kongestion der Hirngefäße. Diese Erscheinungen waren von einer Steigerung des Aortendruckes begleitet, so daß, obgleich sie von Interesse sind, indem sie zeigen, daß das Gift auf die Hirngefäße wirken kann, der Versuch nicht eine gewöhnliche Wirkung von eingeatmetem Amylnitrit illustriert. Ebenso wenig ist auch L. Hills<sup>4)</sup> Beobachtung von Wichtigkeit, daß in die Vena jugularis injiziertes Amylnitrit den allgemeinen und den cerebralen Venendruck steigert, weil, wie er feststellt, die Steigerung des Venendruckes zweifellos von der Wirkung auf das Herz herrührt. Das wird aber unter gewöhnlichen Umständen nicht beobachtet.

Pick sah keine Erweiterung der Retinagefäße im Gegensatz zu anderen Forschern [Goodhart<sup>5)</sup>, Bader<sup>6)</sup>, Aldridge<sup>7)</sup>], die eine solche beobachtet haben. Atkinson<sup>8)</sup> behauptet, daß Natriumnitrit in kleinen Dosen sowohl die Arterien wie die Venen der Retina leicht erweitert, während er nach großen Dosen deutliche Verengung beobachtete. Dies erklärt wahrscheinlich Schramms<sup>9)</sup> Beobachtung, daß die Retinagefäße manchmal erweitert werden, manchmal nicht. Die Coronargefäße des Herzens wurden von Loeb<sup>10)</sup>, Voegtlin und Macht<sup>11)</sup> und François-Franck<sup>12)</sup> erweitert gefunden. Letzterer wies auch die Erweiterung der Mesenterialgefäße nach. Filehne<sup>13)</sup> und Pick konnten keine Erweiterung der Lungengefäße beobachten, benutzten aber eine unvollkommene Beobachtungsmethode. Da sich die Lungengefäße bei Durchströmung von Nitrit erweitern, scheinen sie keine Ausnahme von der allgemeinen Regel zu bilden (Leech, Cow). Nach Burton-Opitz<sup>14)</sup> fällt der Druck in der Arteria hepatica bei der Einatmung von Amylnitrit. Gleichzeitig wird der Durchfluß durch die Leber verlangsamt.

Die Tatsache, daß alle untersuchten Gefäße durch die Nitrite erweitert werden, stützt die Ansicht, daß die Wirkung vielmehr auf den Muskel als auf den nervösen Apparat ausgeübt wird. Denn im letzteren Falle würde die Wirkung aller Wahrscheinlichkeit nach weniger allgemein sein.

Der Druckabfall im Arteriensystem ist von einer nur kleinen oder gar keiner Verzögerung des venösen Blutstroms in der Femoralvene (Burton-Opitz und F. Pick) und den Mesenterialvenen begleitet, während in der Vena jugularis F. Pick) und in der Vena submaxillaris (Bayliss) der Strom sogar be-

<sup>1)</sup> Gärtner u. Wagner, Wiener med. Wochenschr. 1887, 642.

<sup>2)</sup> Karl Hürthle, Archiv f. d. ges. Physiol. 44, 561 (1889).

<sup>3)</sup> A. Biedl u. M. Reiner, Archiv f. d. ges. Physiol. 79, 188 (1900).

<sup>4)</sup> L. Hill, Cerebral circulation. 1896, p. 59.

<sup>5)</sup> Goodhart, Practitioner 6, 12 (1871).

<sup>6)</sup> C. Bader, The Lancet 1875, 8. May. 644.

<sup>7)</sup> Aldridge, West Riding Asylum Reports 1, 93 (1871).

<sup>8)</sup> G. Armstrong Atkinson, Journ. of Anat. and Physiol. 22, 239, 351 (1888).

<sup>9)</sup> Schramm, Archiv f. Psych. 5, 317 (1875).

<sup>10)</sup> Oswald Loeb, Arch. f. exp. Path. u. Pharm. 51, 64.

<sup>11)</sup> Carl Voegtlin und David J. Macht, Journ. of Pharmacology and experim. Therapeutics 5, 77, (1913).

<sup>12)</sup> Ch. A. François-Franck, Gaz. méd. 1879, 270.

<sup>13)</sup> W. Filehne, Archiv f. d. ges. Physiol. 9, 470 (1874).

<sup>14)</sup> R. Burton-Opitz, Quarter. Journ. Exp. Physiol. 5, 325 (1912).



schleunigt werden kann. Der Umfang der Erweiterung in den verschiedenen Organen scheint verschieden groß zu sein, in der Weise, daß die Bauch- und Gehirngefäße stärker erweitert werden, als die der Extremitäten (Pick).

Dies entspricht der Tatsache, daß das Rotwerden durch Amylnitrit sich nicht auf die unteren Extremitäten auszudehnen scheint. Die Blutdrucksenkung vermindert die Blutung einer Wunde des Darms oder der Lippe nach Lissin<sup>1)</sup>. Wenn aber der Druck zur Norm zurückkehrt, wird die Blutung stärker als vorher.

**Die Wirkung auf das Herz.** Die Beschleunigung der Herzaktion nach Amylnitrit kann beim Menschen sehr beträchtlich sein, bis zur Verdoppelung der Pulsfrequenz (Guthrie). Beim Hund ist von Brunton eine sehr beträchtliche Steigerung gesehen worden, während beim Kaninchen die Veränderung weniger deutlich war. Nach Durchschneidung der Vagi fehlt die Beschleunigung beim Hund (Brunton), was darauf hindeutet, daß sie von der

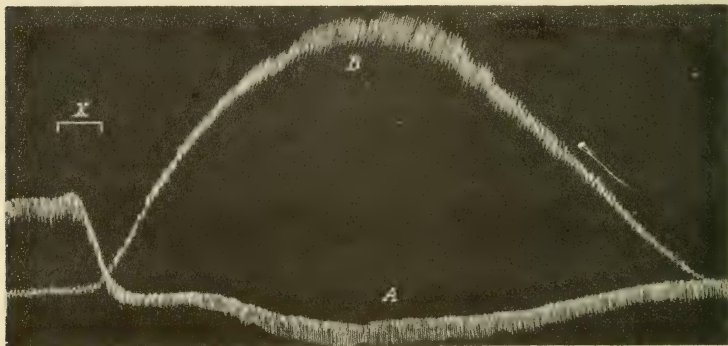


Abb. 5. Kurven des Blutdrucks (A) und des Darmvolumens (B) der Katze. An der mit X bezeichneten Stelle wurde Amylnitrit eingeatmet und deutliche Erweiterung der Mesenterialgefäße herbeigeführt. (Dixon.)

verminderten Tätigkeit des Vaguszentrums herrührt. Aber Dossin<sup>2)</sup> gibt an, daß Natriumnitrit auch nach Durchschneidung des Vagus die Herztätigkeit beschleunigt, nicht aber, wenn sowohl die Vagi wie die Accelerantesnerven durchschnitten sind, und er schreibt also die Wirkung sowohl den erregenden wie den hemmenden Nerven zu. Die Beschleunigung kann durch Reizung des Splanchnicus [Bernheim<sup>3)</sup>] oder durch Kompression der Aorta (Filehne) verringert werden, wobei der Blutdruck steigt, und sie scheint daher, jedenfalls teilweise, eine Folge der Drucksenkung zu sein, welche den Tonus des herzhemmenden Zentrums herabsetzt. Bei Tieren mit einem niedrigen Vagustonus (Kaninchen, Frosch) ist die Beschleunigung daher gering, während beim Menschen und beim Hund, bei denen der normale Vagustonus hoch ist, die Beschleunigung nach Amylnitrit viel deutlicher ist.

Übrigens scheint beim Menschen der Grad der Beschleunigung mit dem Alter zu variieren. Denn im mittleren Alter ist diese viel größer als in der Jugend oder im hohen Alter; der Tonus des Vaguszentrums variiert in dem-

<sup>1)</sup> Lissin, Arch. intern. des Pharmacodyn. **17**, 484 (1907).

<sup>2)</sup> F. Dossin, Arch. intern. de Pharmacodyn. **21**, 425 (1912).

<sup>3)</sup> Felix Bernheim, Archiv f. d. ges. Physiol. **8**, 253 (1874).

selben Sinne, wie wohl bekannt ist. Dieselbe Beschleunigung tritt ohne Giftzufuhr ein, wenn der Blutdruck durch Blutung herabgesetzt wird. Wenn die Herztätigkeit schon durch Blutung beschleunigt worden ist, dann beschleunigt die Einatmung von Amylnitrit sie nicht weiter (Wiggers), da der Tonus des hemmenden Zentrums schon durch die Anämie herabgesetzt ist. Die Erregbarkeit des Vaguszentrums wird geringer, wenn der Blutdruck durch Amylnitrit gesunken ist, denn es reagiert weniger stark auf Asphyxie und auf Reflexe (Mayer und Friedrich). Reizung der Vagi am Halse scheint gerade so wirksam zu sein wie vorher. Also ist die Depression rein zentral (Pick, Mayer und Friedrich).

Cash und Dunstan behaupten jedoch, daß bei der Katze die Beschleunigung keinesfalls nur von der Herabsetzung des Tonus des Vaguszentrums herrührt; denn Amylnitrit beschleunigt das Herz sogar nach Durchschneidung der Vagi am Halse. Sie glauben, daß ein zweiter Faktor die direkte Wirkung auf das Herz selbst ist. Reichert und Mitchell hatten vorher in bezug auf Natriumnitrit dieselbe Beobachtung gemacht. Es ist jedoch möglich, daß das Beschleunigungszentrum infolge der verminderten Blutmenge im Gehirn gereizt wird und daß die Wirkung also rein zentral sein kann.

François-Franck<sup>1)</sup> schreibt die Beschleunigung auch teilweise der direkten Wirkung zu, denn er beobachtete, daß sie im isolierten Herzen vorkommt, was aber von Dossin<sup>2)</sup> geleugnet wird. Wird Amylnitrit vom Menschen oder Tier durch die Nase eingeatmet, so wird die Herzaktion oft durch Reflexe von der Nase oder dem Kehlkopf aus verlangsamt; und Cash und Dunstan zeigen, daß dies auch vorkommt, wenn die Einatmung durch eine Trachealkanüle geschieht, infolge einer Reflexhemmung von den Lungen aus. Sie weisen auch darauf hin, daß die Beschleunigung nicht gleichmäßig von allen organischen Nitriten ausgelöst wird, von denen manche tatsächlich die Herztätigkeit verlangsamen, und nehmen an, daß die Beschleunigung die wahre Nitritwirkung ist, während die Verzögerung von der Wirkung des unveränderten Dampfmoleküls herrühren kann, denn sie ist am deutlichsten nach den stabileren Gliedern der Serie, z. B. Äthylnitrit. Nach Abklemmen der Hirnarterien sieht man keine Beschleunigung, selbst wenn der Blutdruck unter dem Einfluß von Nitrit fällt (Mayer und Friedrich, Cash und Dunstan), weil das Vaguszentrum durch die Asphyxie gereizt wird. Zu der Beschleunigung der Herzaktion kommt es nur nach Eintritt des maximalen Druckabfalles (Cash und Dunstan). Außer der Beschleunigung des Rhythmus können noch andere Beweise erhöhter Tätigkeit des Herzens beobachtet werden wie z. B. verbesserte Leitfähigkeit [Griffiths und Cohn<sup>3)</sup>] und erhöhte Kontraktilität [François-Franck<sup>1)</sup> und Wiggers<sup>4)</sup>].

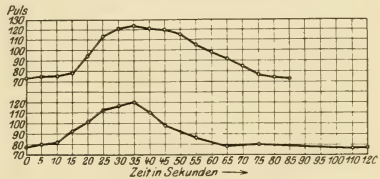


Abb. 6. Diagramm der Pulsbeschleunigung nach Amylnitrit bei einem Menschen. Die obere Kurve stellt die Beschleunigung nach 0,055ccm, die untere nach 0,027 ccm bei demselben Individuum dar. (Cash und Dunstan.)

<sup>1)</sup> Ch. A. François-Franck, Compt. rend. de la Soc. de Biol. **57**, 353 (1904).

<sup>2)</sup> Felix Dossin, Arch. internat. de Pharmacodyn. **21**, 425 (1912).

<sup>3)</sup> Griffiths u. Cohn, Quart. Journ. of Med. **3**, 142 (1910).

<sup>4)</sup> Carl J. Wiggers, Journ. of Pharmacol. and experim. Therapeut. **2**, 395 (1911).

Das Froschherz ist gewöhnlich an Stärke geschwächt und seine Tätigkeit von Anfang an verlangsamt (Filehne), obgleich auch eine ganz geringe Beschleunigung beobachtet worden ist. Auch das Säugetierherz wird geschwächt und schließlich gelähmt, aber nur durch enorme Mengen, und man kann sich fragen, inwieweit seine Erschlaffung von der direkten Wirkung und wieweit sie von der Asphyxie infolge der Veränderungen des Blutes herrührt. Winkler<sup>1)</sup> zeigt, daß Amylnitrit die Arbeit des Herzens begünstigen kann durch Verringerung des Widerstandes, den es zu überwinden hat. Die schädliche Wirkung giftiger Mengen ist in einer Drucksteigerung im linken Vorhof zu sehen. Bock<sup>2)</sup> beobachtete keine schädliche Wirkung auf das überlebende Säugetierherz, selbst nach sehr beträchtlichen Mengen von Nitriten. Dossin<sup>3)</sup> bemerkte, daß das isolierte überlebende Herz des Hundes nach Natriumnitrit stärker schlug, seine Tätigkeit aber nicht beschleunigt war.

Die Wirkung auf den Lungenkreislauf. Openchowski<sup>4)</sup> behauptet, daß der Druck in der Lungenarterie, im Vergleich mit dem in der Aorta und in den Arterien des großen Kreislaufs sehr wenig fällt, ja unter dem Einfluß von Amylnitrit sogar steigen kann. Bradford und Dean<sup>5)</sup> fanden ein Ansteigen des Druckes in der Lungenarterie, was von Wood<sup>6)</sup> bestätigt wurde, der jedoch behauptet, daß man gelegentlich auch einen Abfall sieht. Mellin<sup>7)</sup> fand nur geringe Veränderungen des Druckes in der Lungenarterie und im linken Vorhof unter dem Einfluß von Nitriten, während Plumier<sup>8)</sup> und Petitjean<sup>9)</sup> eine leichte Steigerung in der Lungenarterie und eine noch kleinere und spätere im linken Vorhof aufzeichneten; manchmal kann jedoch der Druck in der Lungenarterie unverändert bleiben oder sogar fallen (Petitjean). Plumier schreibt die Drucksteigerung im Lungenkreislauf der Erweiterung der Gefäße im großen Kreislauf zu, welche zu einer Ansammlung von Blut im venösen System führt und so das rechte Herz mit mehr Blut versorgt, als es in die Lungen zu pumpen vermag. Aber der Zufluß nach dem rechten Herzen hängt von dem Druck in den Arterien des großen Kreislaufes ab, und da dieser durch die Nitrite herabgesetzt wird, folgt nicht, daß das rechte Herz unter der Nitritwirkung mit mehr Blut versorgt wird, und Plumiers Erklärung scheint daher ungenügend begründet zu sein.

Wiggers<sup>10)</sup> stellte genaue Versuche über die Wirkung auf die Lungengefäße an und behauptet, daß während künstlicher Aufblähung der Lungen Nitrit den Druck in der Lungenarterie und -Vene erhöht, während der Druck im rechten Vorhof unverändert bleibt oder leicht fällt, womit gezeigt wird, daß Plumiers Erklärung unrichtig ist. Nach einem Blutverlust wird der Druck in der Lungenarterie und -Vene durch Nitrite herabgesetzt, die Herz-tätigkeit nicht beschleunigt. Bei Hunden, bei denen der Thorax nach Einführung der Kanüle wieder geschlossen und die natürliche Atmung wieder in Gang gekommen ist, wird dieselbe Steigerung im Druck in der Lungen-

<sup>1)</sup> Ferd. Winkler, Zeitschr. f. klin. Med. **35**, 213 (1898).

<sup>2)</sup> J. Bock, Archiv f. experim. Pathol. u. Pharmakol. **41**, 175 (1898).

<sup>3)</sup> Felix Dossin, Arch. internat. de Pharmacodyn. **21**, 425 (1912).

<sup>4)</sup> Th. v. Openchowski, Zeitschr. f. klin. Med. **16**, 202 (1889).

<sup>5)</sup> J. R. Bradford u. H. P. Dean, Journ. of Physiol. **16**, 86 (1894).

<sup>6)</sup> H. C. Wood jun., Amer. Journ. of Physiol. **6**, 283 (1902). Journ. of exp. Med. **14**, 335 (1912).

<sup>7)</sup> G. Mellin, Skandinav. Archiv f. Physiol. **15**, 147 (1904).

<sup>8)</sup> Léon Plumier, Journ. de Physiol. et Pathol. génér. **7**, 484 (1905).

<sup>9)</sup> G. Petitjean, Journ. de Physiol. et Pathol. génér. **10**, 405 (1908).

<sup>10)</sup> Carl J. Wiggers, Arch. of intern. Med. **8**, 17 (1911).



arterie und -Vene beobachtet. Doch ist die Wirkung von kurzer Dauer. Nach Entziehung einer kleinen Blutmenge erzeugt die nachfolgende Einatmung von Nitrit anfangs einen Fall, später eine Steigerung im Lungendruck, während nach einem größeren Blutverlust Nitrit den Druck in der Lungenarterie und -Vene herabsetzt, ohne eine nachfolgende Steigerung. Wiggers schreibt diese Veränderungen den Nitritwirkungen auf das Herz und auf die Atembewegungen zu. Die Beschleunigung der Herzaktion vermehrt den Ausfluß aus der rechten Kammer und steigert so den Druck in den Lungengefäßen. Wenn nun zu gleicher Zeit die Atmung durch Anämie des Gehirns beschleunigt wird, können die tiefen Atembewegungen mehr Blut nach dem rechten Herzen bringen. Wird durch Blutung eine Gehirnanämie herbeigeführt, so wirken die Nitrite

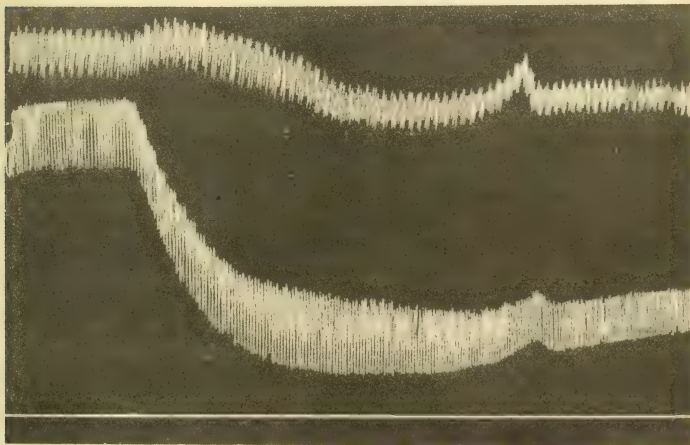


Abb. 7. Kurven des Blutdrucks in der Carotis (untere) und Lungenarteriendruck (obere) bei einem enthirnten Hund. Es wurde Amylnitrit an dem auf der Signallinie bezeichneten Punkt eingeatmet. (Dixon.)

nicht mehr beschleunigend auf Herz- und Atemtätigkeit, sondern können dieselbe schwächen und so den Lungendruck herabsetzen.

Es ist vorgeschlagen worden, Lungenblutungen mit Nitriten zu behandeln. Wiggers findet aber, daß dadurch tatsächlich der Blutverlust aus den verletzten Lungengefäßen gesteigert wird. Frey<sup>1)</sup> hatte schon früher den Blutverlust von einer Lungenwunde wenig oder gar nicht durch Amylnitriteinatmung beeinflusst gefunden.

**Die Wirkung auf die Atmung.** Die Einatmung von Amylnitrit ist manchmal von Unregelmäßigkeiten der Atmung begleitet, eine Folge der Reflexe, wie sie in Nase und Kehlkopf durch die Inhalation reizender Gase bzw. Dämpfe ausgelöst werden. Wenn die Reflexe dadurch vermieden werden, daß man das Nitrit durch die Trachea einführt, dann wird die Atmung weniger affiziert. Anfangs ist sie häufig leicht verlangsamt, später be-

<sup>1)</sup> Ernst Frey, Zeitschr. f. exp. Path. und Ther. 7, 8 (1909).

schleunigt. Diese Beschleunigung ist beim Kaninchen deutlicher als bei der Katze. Wenn die Einatmung wiederholt wird, so sieht man an der Katze oft sehr deutliche und anhaltende Verlangsamung (Cash und Dunstan). Möglicherweise rührt diese deutliche Verlangsamung teilweise von Veränderungen in den Vagusendigungen der Lungen her, obgleich das Atemzentrum auch durch eine Darreichung von so langer Dauer geschwächt zu sein scheint (Cash und Dunstan). Die Beschleunigung der Atmung, welche auf die anfängliche Verlangsamung folgt, scheint von der Blutdrucksenkung herzurühren. Denn Filehne fand, daß sie verschwindet, wenn der Blutdruck durch Kompression der Aorta gehoben wurde. Bei den gewöhnlichen, zu therapeutischen Zwecken benutzten Mengen wird die Atmung kaum alteriert, höchstens reflektorisch von Nase und Kehlkopf aus. Sehr große Mengen führen alle Symptome von Lufthunger herbei, aber diese scheinen infolge von Asphyxie durch die Veränderungen im Blut und nicht durch eine Wirkung auf das Atemzentrum zu entstehen.

**Wirkung auf das Zentralnervensystem.** Beim Frosch führen große Mengen von Amylnitrit absteigende Parese des Zentralnervensystems herbei, die sich in verminderten spontanen Bewegungen, Verlust des Gleichgewichts und schließlich in herabgesetzten Reflexen aus dem Rückenmark zeigen. Beim Säugtier und beim Menschen ist eine solche Wirkung nicht beobachtet, und es besteht kein Grund anzunehmen, daß eine direkte Wirkung auf das Zentralnervensystem ausgeübt wird. Beim Kaninchen kommen häufig Krämpfe vor, die auch bei anderen Tieren zu sehen sind. Doch scheinen sie eine Folge der Blutdrucksenkung und der ungenügenden Versorgung des Gehirns mit Sauerstoff zu sein. Denn Friedrich und Mayer waren imstande, sie beim Kaninchen durch Kompression der Aorta zu verhindern. Auch die Veränderungen im Blute können Erstickungskrämpfe herbeiführen.

**Wirkung auf das Auge.** Nach Amylnitrit werden Sehstörungen beobachtet, die den im Santoninrausch bekannten ähnlich sind: Gelbsehen um den Fixationspunkt herum und meist (nicht immer) violette Umrandung dieses gelben Bezirks. Filehne<sup>1)</sup> hat diese Wirkung am Froschauge untersucht und fand, daß ein durch Aufenthalt im Dunkeln angesammelter Sehpurpurvorrat durch Nitritvergiftung nicht verändert wurde. Aber der Wiedersatz des durch Belichtung verbrauchten Sehrots ist unter dem Einflusse mäßiger Vergiftung schwer geschädigt und das etwa gelieferte Material sehr wenig beständig. Die Wirkung ist also im Auge selbst und nicht im Gehirn lokalisiert.

**Wirkung auf die Temperatur.** Die innere Temperatur sinkt gewöhnlich infolge der Erweiterung der Hautgefäße und des daraus folgenden Wärmeverlustes. Die Hauttemperatur kann aus demselben Grunde steigen [Wood<sup>2)</sup>]. So beobachtete C. Rosenthal<sup>3)</sup> eine deutliche Zunahme der Wärmeabgabe am Arm nach Amylnitrit, und W. Rosenthal<sup>4)</sup> fand eine ähnliche Temperatursteigerung im Kaninchenohr, auf welche eine Senkung folgte, als das Gift ausgeschieden wurde.

Bei normalen Kaninchen ist die Abnahme der Körpertemperatur nur eine kleine. Wenn aber die Temperatur durch einen Wärmestich fieberhaft

<sup>1)</sup> W. Filehne, Archiv f. d. ges. Physiol. **80**, 96 (1900).

<sup>2)</sup> Wood, Amer. Journ. Med. Sc. **62**, 35, 359 (1871).

<sup>3)</sup> C. Rosenthal, Archiv f. Anat. u. Physiol. **1888**, 31.

<sup>4)</sup> W. Rosenthal, Archiv f. Anat. u. Physiol. **1893**, 240.

erhöht wird, so ruft Amylnitriteinatmung eine viel deutlichere Abnahme hervor [Krauss<sup>1)</sup>, Jacoby<sup>2)</sup>].

**Wirkung auf den Blutfarbstoff.** Die Einatmung großer Mengen Amylnitrit verwandelt das Oxyhämoglobin des Blutes in Methämoglobin, wie zuerst von Gamgee<sup>3)</sup> beobachtet wurde, der eine genaue Beschreibung des Spektrums und der Reaktionen des Blutes unter dieser Wirkung gibt. Der Gegenstand ist auch von anderen, aber weniger ausführlich behandelt worden [Jolyet und Regnard<sup>4)</sup>; Giacosa<sup>5)</sup>, Henocque<sup>6)</sup>], in späterer Zeit und mit größeren Details von Rost, Franz und Heise<sup>7)</sup>. Außerdem wird noch ein anderes Hämoglobinderivat, Nitroxyhämoglobin gebildet<sup>8)</sup> und schließlich Photo-methämoglobin, wenn das Nitrit in großem Überschuß vorhanden ist. Das NO-Hb wird durch Nitrite in Abwesenheit von Sauerstoff und in Gegenwart reduzierender Substanzen gebildet<sup>9)</sup>. Diese Veränderung des Hämoglobins ist nicht von Hämolyse begleitet, und wenn das Tier am Leben bleibt, wird das Methämoglobin schließlich reduziert, und der Streifen im Spektrum verschwindet innerhalb von 24 Stunden; wenn 40% des Hämoglobins so verwandelt werden, so erscheinen Krankheitssymptome, die aber in wenigen Stunden verschwinden. Wenn jedoch mehr als 70% des Hämoglobins dieser Veränderung unterliegen, so stirbt das Tier infolge ungenügender Sauerstoffversorgung der Gewebe, die Asphyxie mit ihren gewöhnlichen Begleiterscheinungen herbeiführt. Es lassen sich auch dieselben Veränderungen des Blutes nach Nitritzusatz im Reagenzglas beobachten. Barcroft<sup>10)</sup> meint, daß die gebildete Menge von Methämoglobin genau äquivalent zu der Menge von Sauerstoff ist, die bei der Oxydation von Nitrit zu Nitrat verbraucht wird.

**Folgen der Blutwirkung — Asphyxie, Glykosurie usw.** Daß die Wirkung auf das Blut die Todesursache bei Nitritvergiftung ist, ist sicher nachgewiesen worden (Haldane, Makgill und Mavrogordato<sup>8)</sup>), denn Mäuse lebten nach einer sonst letalen Dosis weiter, wenn sie unter hohem Sauerstoffdruck gehalten wurden, wobei die im Plasma aufgelöste Sauerstoffmenge für die Gewebsatmung ausreichte. Masoin<sup>11)</sup> fand, daß die vorherige Einführung von Alkalien die Giftigkeit des Amylnitrits bei Fröschen und Kaninchen verringerte durch Verzögerung der Veränderungen im Blut. Nach Eintritt der Nitritvergiftung war diese Behandlung jedoch von keinerlei Wert. Wenn die Asphyxie durch Sauerstoffversorgung unter Druck verhütet wird, so kann der Tod durch die Wirkung des Amylradicals eintreten<sup>9)</sup>. Eine partielle Asphyxie infolge von Blutveränderungen scheint auch für die Glykosurie<sup>12)</sup> verantwortlich zu sein, welche nach Amylnitrit<sup>13)</sup><sup>14)</sup> und allen anderen Gliedern der Nitritreihe vor-

<sup>1)</sup> Emanuel Krauss, Archiv f. exp. Path. u. Pharm. **72**, 97 (1913).

<sup>2)</sup> C. Jacoby, Archiv f. exp. Path. u. Pharm. **72**, 129 (1913).

<sup>3)</sup> A. Gamgee, Phil. Trans. Roy. Soc. **1868**, 589.

<sup>4)</sup> F. Jolyet u. P. Regnard, Gaz. méd. **1876**, 127.

<sup>5)</sup> P. Giacosa, Zeitschr. f. physiol. Chemie **3**, 54 (1879).

<sup>6)</sup> A. Hénoque, Compt. rend. de la Soc. de Biol. **5** (7) 669, (1883).

<sup>7)</sup> E. Rost, Fr. Franz u. K. Heise, Arb. a. d. Kais. Gesundheitsamt **32**, 223 (1909).

<sup>8)</sup> J. S. Haldane, R. H. Makgill u. A. E. Mavrogordato, Journ. of Physiol. **21**, 160 (1897).

<sup>9)</sup> J. S. Haldane, Journ. of Hyg. **1**, 115 (1901).

<sup>10)</sup> Jos. Barcroft, Proc. Physiological Soc., 21. Okt. 1911. Journ. of Physiol. **43**, 1911.

<sup>11)</sup> Paul Masoin, Arch. internat. de Pharm. **5**, 307 (1899).

<sup>12)</sup> Tras. Araki, Zeitschr. f. physiol. Chemie **15**, 553 (1891).

<sup>13)</sup> F. A. Hoffmann, Archiv f. Anat. u. Physiol. **1872**, 747.

<sup>14)</sup> Sebold, Über Amylnitrit-Diabetes. Diss. Marburg 1874.



kommt. Nach Konikoff<sup>1)</sup> verursacht Amylnitrit das Verschwinden des Leberglykogens. Führt man gleichzeitig Glucose mit ein, so wird kein Glykogen gebildet. Katsuyama<sup>2)</sup> fand die Phenolschwefelsäuresynthese beim Kaninchen durch Einatmung von Amylnitrit vermindert, offenbar infolge der herabgesetzten Funktionsfähigkeit des Hämoglobins, die zu Asphyxie führt.

**Wirkung auf die Harnsekretion.** Die Harnsekretion wird durch mäßige Mengen von Nitriten nicht verändert, durch größere Mengen aber vermindert, teils infolge der Gefäßwirkung, teils infolge der Herabsetzung der Sauerstoffversorgung, welche von den Blutveränderungen herrührt.

**Wirkung auf den Muskel.** Die Nitrite üben eine starke Wirkung auf den ihnen direkt ausgesetzten quergestreiften Muskel aus (Pick, Wood, Atkinson, Leech). Cash und Dunstan haben eine genaue Untersuchung dieser Wirkung an Froschmuskeln angestellt, und finden, daß der ruhende Muskel, welcher dem Dampf irgendeines organischen Nitrits ausgesetzt wird, einer langsamen Ver-



Abb. 8. Muskelkurve des ausgeschnittenen Gastrocnemius des Frosches unter Propylnitrit. Öffnungs-Induktionsschläge wurden alle 4 Sekunden gegeben. (Cash und Dunstan.)

kürzung unterliegt und eventuell in Starre übergeht. Wenn der Muskel periodisch gereizt wird, erhebt sich die Kurve allmählich von der Abszisse infolge der zunehmenden Contractur, während die Bewegungen nach aufwärts verkürzt werden und schließlich vollkommene Starre erreicht wird. Leech fand, daß ein in einer Lösung von 1 Natriumnitrit in 5000 Kochsalzlösung suspendierter Muskel nur 2 Stunden kontraktionsfähig bleibt, und daß Amylnitrit ebenso schädlich für ihn ist.

**Wirkung auf den glatten Muskel.** Die Wirkung auf die unwillkürliche Muskulatur ist am Blutege (Pick), Ureter und Darm (Atkinson), am Oesophagus und Blase [Bottazzi<sup>3)</sup>], an den Arterien (durch Perfusion von vielen Forschern) und an isolierten Arterienringen (Cow) untersucht worden, und in jedem Falle ist Schwächung der Kontraktionen und vollständige Lähmung erhalten worden. Diese Wirkung auf den Muskel ist als Argument zugunsten der direkten Wirkung auf die Gefäße benutzt worden. Es möge hinzugefügt werden, daß diese Wirkung auf den quergestreiften Muskel bei unversehrten

<sup>1)</sup> N. Konikoff, *Malys Jahresber. d. Tierchemie* **1876**, 198.

<sup>2)</sup> K. Katsuyama, *Zeitschr. f. physiol. Chemie* **34**, 83 (1901).

<sup>3)</sup> Ph. Bottazzi, *Contributi alla fisiologia dei tessuti di cellule muscolari*. Firenze 1897, p. 66.

Säugetieren durch Einführung von keinem der Nitritreihe zugehörigen Stoff ausgelöst werden kann. Beim Frosch kann eine gewisse Schwäche der Muskulatur beobachtet werden, aber das Herz hört auf zu schlagen, ehe Muskellähmung eintritt. Die glatte Muskulatur der Organe scheint durch die Nitrite bei Einatmung größtenteils nicht alteriert zu werden, es wird z. B. in der Iris keine Veränderung gefunden. Aber daß sogar der unversehrte Tiermuskel durch Nitrite erschlafft werden kann, läßt sich aus der erfolgreichen Anwendung von Nitritdämpfen bei Asthma schließen zwecks Lösung des Krampfes der Bronchialmuskeln.

**Wirkung auf den Bronchialmuskel.** Verschiedene Methoden, Nitrite auf die Bronchien durch Einatmung einwirken zu lassen, sind lange bekannt, z. B. die Einatmung von Rauch von mit Salpeter imprägniertem Papier, bei dessen Reduktion Nitrit gebildet wird. Fraser<sup>1)</sup> hat gezeigt, daß eingeatmetes Amylnitrit ebenso wirkt, d. h. die krampfhaft kontrahierte Muskulatur der Bronchien bei Asthma zur Erschlaffung bringt. Noch bessere Resultate aber wurden erhalten, wenn das Nitrit oder Nitroglycerin vom Magen aus resorbiert wurde, wodurch gezeigt wird, daß diese Wirkung auf die Bronchien ebenso entsteht, wenn die Droge im Blutstrome nach den Lungen geführt wird, wie wenn sie direkt auf die Schleimhaut angewendet wird. Die Wirkung von Nitriten auf die Bronchialmuskulatur war bis vor kurzem experimentell nicht untersucht worden, Trendelenburg<sup>2)</sup> fand in neuerer Zeit, daß Natriumnitrit in Ringerlösung auf den überlebenden Bronchialmuskel gebracht, eine deutliche Steigerung seines Tonus erzeugt, während man nach den klinischen Resultaten Erschlaffung hätte erwarten sollen. Er schließt daraus, daß die Resultate bei Asthma nicht die Folge einer direkten Wirkung auf die Bronchialmuskulatur sein können. Pal<sup>3)</sup> behauptet, daß die Bronchialkrämpfe, welche beim Meerschweinchen nach Peptoninjektion beobachtet werden, durch Natriumnitrit gehoben werden.

**Wirkung auf Nervenendigungen im glatten Muskel.** Fröhlich und Loewi<sup>4)</sup> nehmen an, daß die Nitrite eine spezifische Wirkung auf die Endigungen der postganglionären Fasern der hemmenden kranialen und sakralen autonomen Nerven haben, während die Endigungen der entsprechenden erregenden Nerven und alle jene der thorakal-dorsalen autonomen Nerven, seien es erregende oder hemmende, nicht affiziert werden. Sie gründen ihre Behauptung auf Beobachtungen der Wirkung auf die Gefäße der Zunge und der Speicheldrüse, auf den Retractor penis und den erektilen Mechanismus, die Nickhaut und den Blasensphincter; bei allen fanden sie stets eine Lähmung der hemmenden Fasern, während die hemmenden Fasern des Magensphincters und der Penisgefäße nur vorübergehend beeinflusst worden waren. Bayliss<sup>5)</sup> war jedoch nicht imstande, ihre Behauptung in bezug auf die Gefäße der Speicheldrüsen zu bestätigen, und die Beobachtung ist dadurch sehr erschwert, daß die Muskulatur der Gefäße und möglicherweise der Eingeweidewand direkt von der großen benutzten Dosis getroffen wird, und die Bildung von Methämoglobin im Blut auch das Problem verwickelt, und zwar durch Herbeiführung einer mehr oder weniger starken Asphyxie. Die Frage erfordert weitere Untersuchung, ehe die Ansicht von Fröhlich und Loewi als gesichert angesehen werden kann.

**Wirkung auf Wirbellose.** Der Amylnitritdampf ist tödlich für Protozoen und Fliegen (Pick), aber es ist nicht festgestellt, ob es vom Nitrition als solchem

<sup>1)</sup> Thom. R. Fraser, Amer. Journ. Med. Sc. **94**, 393 (1887); **95**, 122 (1888).

<sup>2)</sup> Paul Trendelenburg, Archiv f. experim. Pathol. u. Pharmakol. **69**, 79 (1912).

<sup>3)</sup> J. Pal, Deutsche med. Wochenschr. **1912**, 5.

<sup>4)</sup> A. Fröhlich u. O. Loewi, Archiv f. experim. Pathol. u. Pharmakol. **59**, 34 (1908).

<sup>5)</sup> W. M. Bayliss, Journ. of Physiol. **37**, 255 (1908).

oder von der Acidität des Dampfes herrührt. Bei der Meduse wird der Rhythmus anfangs beschleunigt, später geschwächt und hört schließlich ganz auf (Romanes).

**Ausscheidung.** Ein großer Teil des durch die Lungen eingeatmeten Amylnitrits scheint sich wieder im Atem zu verflüchtigen. Spuren von Nitrit kommen nach seinem Gebrauch im Harn vor (Atkinson), aber der größte Teil wird wahrscheinlich zu Nitrat oxydiert, wie bei den anderen Nitriten.

### Andere Nitritester.

Viele andere Nitritester haben eine Untersuchung von Leech und Marshall, Cash und Dunstan erfahren. Diese finden, daß ihre Wirkung im allgemeinen der des Amylnitrits ähnelt: darin, daß alle den Blutdruck herabsetzen, die Herztätigkeit beschleunigen, Starre im Frostmuskel erzeugen und die anderen,

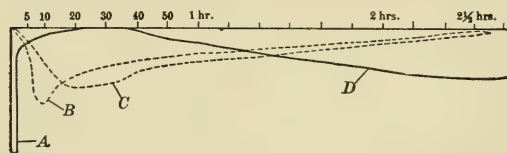


Abb. 9. Diagramm zur Erläuterung der Intensität und Dauer der Wirkungen der Nitritreihe. Die Werte des Druckabfalls auf der Ordinate, die Dauer auf der Abszisse abgetragen. *A* Amylnitrit; *B* Nitroglycerin; *C* Natriumnitrit; *D* Erythrol-Tetranitrat. (Nach Bradbury und Marshall.)

schon erwähnten Wirkungen herbeiführen. Ihre relative Fähigkeit, sämtliche Symptome hervorzurufen, ist jedoch in gewissem Umfange verschieden; im allgemeinen sind die höheren Nitrite (Amyl und Butyl) wirksamer in der Herabsetzung des Blutdrucks als die niederen, wie

Äthyl- oder Methylnitrit, und die sekundären und tertiären Nitrite sind mächtiger als die primären. Dies scheint nicht so sehr die Folge der zunehmenden Molekulargewichte als die der größeren Unbeständigkeit der Nitrite der höheren Glieder der Reihe zu sein. Bezüglich der Dauer der Wirkung auf den Blutdruck ist die Anordnung der Reihe im allgemeinen umgekehrt: die flüchtigeren Glieder der Reihe haben eine länger dauernde Wirkung, was wahrscheinlich von ihrer größeren Stabilität herrührt, die ihnen gestattet, längere Zeit wirksam zu bleiben, als die höheren und weniger stabilen Formen.

Wenn wir die Nitrite in der Reihenfolge ihrer Wirksamkeit anordnen würden, so daß das schwächste zuerst kommt, würde die Reihe folgendermaßen aussehen (Cash und Dunstan):

Beschleunigung des Pulses	Umfang des Blutdruckabfalles	Wirkung auf den Muskel	Dauer des Blutdruckabfalls
Methylnitrit	Propylnitrit	Methylnitrit	Propylnitrit
Äthylnitrit	Äthylnitrit	Äthylnitrit	Propylnitrit (sekundär)
Propylnitrit	Butylnitrit	Amylnitrit	Isobutylnitrit
Propylnitrit (sekundär)	Methylnitrit	Butylnitrit	Amylnitrit
Butylnitrit	Amylnitrit	Butylnitrit (tertiär)	Butylnitrit
Butylnitrit (sekundär)	Amylnitrit (tertiär)	Propylnitrit	Butylnitrit (sekundär)
Isobutylnitrit	Isobutylnitrit	Propylnitrit (sekundär)	Butylnitrit (tertiär)
Butylnitrit (tertiär)	Butylnitrit (sekundär)	Butylnitrit (sekundär)	Amylnitrit (tertiär)
Isoamylnitrit	Butylnitrit (tertiär)	Amylnitrit (tertiär)	Äthylnitrit
Amylnitrit (tertiär)	Propylnitrit (sekundär)	Isobutylnitrit	Methylnitrit



## Anorganische Nitrite.

Kalium- und Natriumnitrit ( $\text{KNO}_2$ ,  $\text{NaNO}_2$ ) sind von mehreren Forschern [Reichert und Mitchell<sup>1)</sup>, Barth<sup>2)</sup>, Binz<sup>3)</sup>, Hay<sup>4)</sup>, Atkinson, Marshall, Leech<sup>5)</sup>] untersucht worden und in gewissem Umfange therapeutisch verwendet worden [Hay, Brunton, Leech, Ringer und Murrell<sup>6)</sup>]. Die pharmakologische Wirkung ähnelt im allgemeinen der des Amylnitrits, aber die vom Magen aufgenommenen Salze wirken langsamer und während längerer Zeit. Eine bestimmte Menge von salpetriger Säure wird von dem sauren Magensaft freigesetzt. Große Dosen veranlassen Aufstoßen und lokale Reizung, wie durch Übelkeit, seltener, Erbrechen gezeigt wird. Bei Tieren kommt es auch zu einer Darmwirkung, die sich in Diarrhöe und Röte und Kongestion der Schleimhaut äußert. Doch rührt diese nicht ausschließlich von der Wirkung vor der Resorption her, denn sie ist von Binz und Barth auch bei subcutaner Injektion erhalten worden. Sie kann daher teilweise aus der Erweiterung der Darmgefäße infolge der spezifischen Wirkung auf die Wände entstehen. Fettige Infiltration der Leber<sup>7)</sup> kommt in manchen Fällen vor. Dieselbe Lethargie, Schwäche und Depression, die sich in tiefe Narkose und Anästhesie vertieft, sieht man sowohl bei anorganischen Nitriten wie bei Amylnitrit. Sie scheint bei den Säugetieren größtenteils von der Asphyxie infolge der Bildung von Methämoglobin herzurühren, während beim Frosch auch eine direkte Wirkung auf das Zentralnervensystem und die peripheren Nerven und Muskeln vorhanden ist. Binz<sup>8)</sup> schreibt die Wirkung auf den Darmkanal und auf das Zentralnervensystem der Störung der Oxydation der Zellen durch die abwechselnde Oxydation der Nitrite und Reduktion der Nitrate zu. Löw<sup>9)</sup> vertritt die Ansicht, daß die  $\text{NO}_2$ -Gruppe die Aminoradikale der Proteine angreift, während Harnack<sup>7)</sup> glaubt, daß außerdem das durch die Reduktion der Nitrite gebildete Ammoniak eine wichtige Rolle bei der Wirkung spielt. Beim Menschen verursachen die anorganischen Nitrite leichter Kopfschmerzen, als die Nitritester, wahrscheinlich weil die Kreislaufsveränderungen viel länger andauern. Meyer<sup>10)</sup> behauptet, daß die Alkalität des Blutes sehr beträchtlich durch subcutan injiziertes Natriumnitrit herabgesetzt wird, da sowohl die  $\text{CO}_2$  wie der  $\text{O}_2$  stark vermindert werden. Dies rührt von der Bildung von Methämoglobin her und verschwindet, wenn das normale Blutpigment wiederhergestellt ist.

Die Veränderungen im Blutdruck werden sehr viel langsamer durch die anorganischen Nitrite herbeigeführt als durch die Ester. So fanden Wallace und Ringer<sup>11)</sup> beim Menschen, daß die Blutdrucksenkung 10 Minuten nach der Einführung begann, nach 25 Minuten ihr Maximum erreichte und nach ungefähr einer Stunde verschwunden war. Das Bild, das Bradbury (Fig. 9) von der Wirkung gibt, zeigt, daß diese nach 2 Minuten beginnt und erst nach etwa 3 Stunden verschwindet. Doch handelt es sich zugestandener-

<sup>1)</sup> E. T. Reichert u. Mitchell, Amer. Journ. Med. Sc. **80**, 158 (1880).

<sup>2)</sup> A. Barth, Toxikologische Untersuchungen über Chilisalpeter. Diss. Bonn (1879).

<sup>3)</sup> C. Binz, Archiv f. experim. Pathol. u. Pharmakol. **13**, 133 (1887).

<sup>4)</sup> M. Hay, Practitioner **30**, 179 (1883).

<sup>5)</sup> D. Leech, Brit. Med. Journ. **1885**, II, 1005.

<sup>6)</sup> Ringer and Murrell, The Lancet **2** (1883).

<sup>7)</sup> O. Loew, Ein natürliches System der Giftwirkungen. München 1893.

<sup>8)</sup> C. Binz, Archiv f. experim. Pathol. u. Pharmakol. **13**, 133 (1887).

<sup>9)</sup> Erich Harnack, Arch. intern. de Pharmacodyn. **12**, 185 (1903).

<sup>10)</sup> Hans Meyer, Archiv f. experim. Pathol. u. Pharmakol. **17**, 304 (1883).

<sup>11)</sup> Wallace und Ringer, Journ. of Amer. Med. Assoc. **1909**, II, 1629.

maßen um ein Diagramm, das viel mehr aus der Pulsbeschleunigung, als mit Hilfe direkter Blutdruckmessungen gewonnen wurde.

Nach der Einführung von 1,0 g Nitrit wird beim Menschen gewöhnlich kein Nitrit im Harn gefunden, sondern nur Nitrate, zu welchen das Nitrit in den Geweben oxydiert worden ist. Nach größeren Mengen können auch kleine Mengen von Nitriten gefunden werden. Beim Kaninchen kann man bis zu 0,2 g geben, ohne daß Nitrit im Harn erscheint. Jedoch erscheint nicht alles aufgenommene Nitrit im Harn in Form von Nitrit oder Nitrat. Vielmehr lassen sich nur 30—50% auf diese Weise nachweisen. Das Schicksal des Restes ist unbekannt [Röhm ann<sup>1)</sup>].

Barth<sup>2)</sup> behauptet, daß 0,1 g Natriumnitrit subcutan für ein kleines Kaninchen (700 g) tödlich sei, während 0,66 per os einen Hund von 2 kg tötete. Binz<sup>3)</sup> vergiftete einen Hund von 4,5 kg mit 0,25 g subcutan. Katzen sterben in 20—30 Minuten nach 3—5 g stomachal gegeben, ja sogar nach 0,1—0,3 g täglich, in wenigen Tagen [Harnack<sup>4)</sup>]. Dossin<sup>5)</sup> sagt, daß 0,06—0,07 g pro Kilo sich tödlich für einen Hund erweisen, wenn sie subcutan injiziert werden, was in Übereinstimmung mit Binz' Resultaten steht.

## Organische Nitrate.

### Nitroglycerin $C_3H_5(O \cdot NO_2)_3$ .

Bis vor verhältnismäßig kurzer Zeit war das einzige organische Nitrat, das in der Therapie benutzt wurde oder von experimentellen Forschern untersucht worden war, Glyceroltrinitrat oder Nitroglycerin, Glonoin. Sobrero<sup>6)</sup>, der Entdecker dieser Substanz, bemerkte, daß eine kleine Menge davon Kopfschmerzen verursachte, die mehrere Stunden anhielten, und es sind eine beträchtliche Anzahl von Beobachtungen über die giftigen Wirkungen dieses Körpers an Menschen und Tieren in den Jahren 1850—1870<sup>7)</sup> veröffentlicht worden. Aber seine charakteristische Wirkung auf den Blutdruck scheint zuerst von Brunton und Tait<sup>8)</sup> beobachtet worden zu sein, die es bezüglich Herabsetzung der Arterienspannung weniger wirksam fanden als Amylnitrit. In die Therapie wurde es zu diesem Zweck zuerst von Murrell<sup>9)</sup> eingeführt. Eingehendere Untersuchungen über diesen Gegenstand sind von Hay, Atkinson, Haldane<sup>10)</sup>, Leech<sup>11)</sup>, Marshall<sup>12)</sup> und Bradbury<sup>13)</sup> ausgeführt worden.

**Allgemeine Wirkung beim Frosch.** Beim Frosch verursacht 1—10 mg subcutan injiziertes Nitroglycerin Unruhe, rasche Atmung, später Lethargie und Depression. Nach 2—5 Minuten setzen plötzliche tetanische Zuckungen ein und halten eine Weile an, zeitweise unterbrochen durch mehr oder weniger

<sup>1)</sup> F. Röhm ann, Zeitschr. f. physiol. Chemie **5**, 231 (1881).

<sup>2)</sup> A. Barth, Toxikol. Untersuch. über Chilisalpeter. Diss. Bonn (1879).

<sup>3)</sup> C. Binz, Archiv f. experim. Pathol. u. Pharmacol. **13**, 133 (1887).

<sup>4)</sup> Erich Harnack, Arch. intern. de Pharmacodyn. **12**, 185 (1903).

<sup>5)</sup> Felix Dossin, Arch. intern. de Pharmacodyn. **21**, 425 (1912).

<sup>6)</sup> Sobrero, Compt. rend. de l'Acad. des Sc. **24**, 247 (1847).

<sup>7)</sup> Für die ältere Literatur siehe Th. Husemann, Schmidts Jahresber. **134**, 344 (1867).

<sup>8)</sup> L. Brunton u. Tait, St. Bartholomews Hosp. Reports **12** (1876).

<sup>9)</sup> William Murrell, The Lancet **1879**, I, 80, 113, 151, 226.

<sup>10)</sup> J. S. Haldane, Journ. of Hyg. **1**, 115 (1901).

<sup>11)</sup> D. Leech, Brit. Med. Journ. **1893**, I, 1305; II 4.

<sup>12)</sup> C. R. Marshall, Journ. of Physiol. **22**, 1 (1897). Diss. Manchester 1899.

<sup>13)</sup> J. B. Bradbury, The Lancet **1895**, Nov. 16.

vollständige Erschlaffung. Die Zuckungen scheinen deutlicher zu sein und etwas früher im Kopf und im vorderen Teil des Körpers zu beginnen als in den Hinterbeinen. Sie können durch Berührung des Tieres ausgelöst werden oder spontan auftreten. Nach einer kleinen Dosis erholt sich das Tier in einigen Stunden, nach einer großen dagegen werden die Zuckungen schwächer und hören schließlich auf und das Tier stirbt infolge von Lähmung des Zentralnervensystems.

**Allgemeine Wirkung bei Säugetieren.** Wird Nitroglycerin Säugetieren per os zugeführt, so werden die Zuckungen nicht so leicht ausgelöst wie beim Frosch. Vielmehr treten häufig Symptome von Kollaps auf mit wiederholtem Erbrechen, rascher, dyspnoischer Atmung, Muskelzuckungen und schließlichem Koma, Anästhesie und Tod infolge Atemstillstandes. Es können jedoch tonische und klonische Krämpfe auch bei Säugetieren, besonders beim Kaninchen, ausgelöst werden, wenn das Gift intravenös injiziert wird (Brunton und

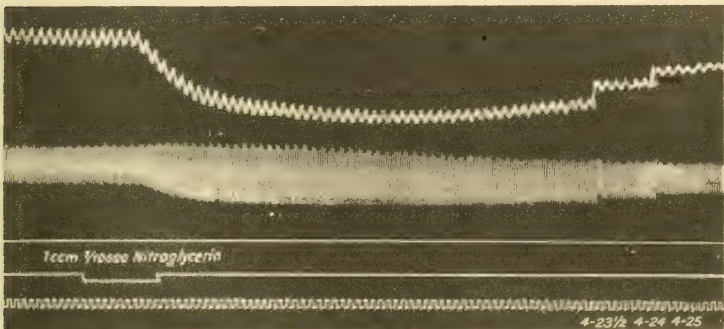


Abb. 10. Blutdruck (obere Kurve) und Puls (untere Kurve) des Kaninchens unter Einfluß von 0,1 mg Nitroglycerin. Der Blutdruck ist mit dem Quecksilbermanometer gemessen, der Puls mit Hürthles Federmanometer. Zeit in Sekunden. (Marshall.)

Tait, Atkinson, Marshall). Diese Verschiedenheit der Wirkungen kommt wahrscheinlich daher, daß das Nitroglycerin vom Magen aus nur ziemlich langsam aufgenommen und möglicherweise noch während des Resorptionsvorganges zum Teil zersetzt wird.

**Wirkung auf den Menschen.** Beim Menschen sind die Hauptsymptome ein Gefühl von Hitze in der Kehle und im Halse, Klopfen der Arterien, besonders des Halses, aber auch anderer Körperteile, Beschleunigung des Pulses, etwas Schwindel, und starke, lange anhaltende Kopfschmerzen, die manchmal die Stirn, manchmal den Hinterkopf betreffen. Bei Vergiftung mit größeren Dosen ist Bewußtlosigkeit beobachtet worden; Erbrechen ist nicht selten (Brunton und Tait), Delirium und Koma sind vorgekommen. Doch sind Zuckungsanfälle, wie sie bei den niederen Tieren beschrieben werden, nicht verzeichnet worden. In einigen früheren Veröffentlichungen finden sich merkwürdige Widersprüche betreffs der Wirksamkeit der Droge, die sich zum Teil wohl aus der Verwendung schlechter Präparate erklären lassen. Immerhin scheinen sie darauf hinzuweisen, daß die Empfindlichkeit des Menschen gegen das Gift individuell sehr verschieden ist. Außerdem scheint sich in manchen Fällen die Aufnahme stark zu verzögern.



Marshall untersuchte den Puls beim Menschen unter dem Einfluß von Nitroglycerin und fand, daß die Spannung nach einer Gabe von 0,001 g nach Ablauf einer Minute abzunehmen beginnt, ihr Minimum nach 4—10 Minuten erreicht, und dann allmählich zur Norm zurückkehrt, die nach ungefähr 3 Stunden erreicht ist. Die Beschleunigung des Pulses hat denselben Verlauf. Das entspricht ziemlich den Resultaten von Wallace und Ringer<sup>1)</sup>, welche den Blutdruck beim Menschen bestimmen. Sie fanden die Dauer der Wirkung jedoch viel kürzer, da der normale Druck in ca. 30 Minuten wieder erreicht wurde. Besser stimmt dagegen die Angabe von Miller<sup>2)</sup> mit Marshall's Beobachtungen überein, daß nämlich die Blutdrucksenkung länger als 2 Stunden dauert.

**Wirkung auf das Zentralnervensystem.** Zuckungen treten beim Frosch nach Zerstörung der Hirnlappen, nicht aber nach Durchschneidung der Medulla

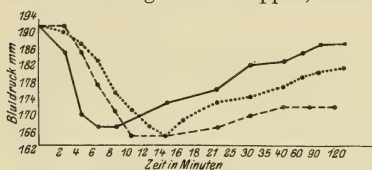


Abb. 11. Vergleich der Wirkung von Nitroglycerin (—) Erythroltetranitrat (----) und Natriumnitrit (.....) auf den menschlichen Blutdruck. Die Kurven werden erhalten, indem man den Durchschnitt der Resultate von 10 Patienten für jede Droge nimmt. (Miller.)

oblongata auf (Brunton und Tait). Es scheint also, daß sie ihren Ausgang von den hinteren Hirnteilen, wahrscheinlich von den Thalami optici aus nehmen. Das Rückenmark wird jedoch auch alteriert, denn Frösche, deren Gehirn und Medulla zerstört worden sind, zeigten Reflexsteigerung (Atkinson, Marshall). Bei Säugetieren scheint das Nitroglycerin auch durch eine Wirkung auf die höheren Zentren Zuckungen hervorzurufen.

Die beim Menschen beobachteten schweren Kopfschmerzen rühren wohl von einer direkten Wirkung des Nitroglycerinmoleküls auf das Gehirn her. Indessen folgen Kopfschmerzen so oft dem Gebrauch der anderen Nitrite, daß sie teilweise aus den Wirkungen des Nitroglycerins auf den Blutdruck erklärt werden müßten. Sogar kleine Dosen verringern die Fähigkeit, geistige Arbeit auszuführen (Marshall).

**Wirkung auf den Kreislauf.** Intravenös injiziert oder per os gegeben verursacht Nitroglycerin in ähnlicher Weise wie die Nitrite Blutdrucksenkung, Erweiterung der Gefäße und Beschleunigung des Pulses. Im Blut lassen sich sowohl Nitroglycerin wie Nitrite nachweisen (Atkinson). Auch wird im Blut manchmal in großer Menge Methämoglobin gebildet, so daß schwer festzustellen ist, inwieweit die Wirkungen durch unverändertes Nitroglycerin und inwieweit sie durch Nitritwirkung entstehen. Methämoglobin wird leichter im zirkulierenden Blute, als in vitro gebildet. Die Blutdrucksenkung nach Nitroglycerin tritt nicht so rasch ein, wie im allgemeinen nach Amylnitrit (beim Menschen), aber rascher als nach Natriumnitrit. Sie hält viel länger an als nach Amylnitrit, annähernd ebensolang wie nach Natriumnitrit.

Während Nitroglycerin das Froschherz lähmt ohne vorher seine Aktion zu beschleunigen, ruft es am Säugetierherzen nach Injektion in den Kreislauf eine deutliche Erhöhung der Frequenz hervor, ähnlich der nach Nitriten beobachteten. (Brunton und Tait). Nach seiner Wirkung auf das Froschherz scheint das Nitroglycerin für dieses Organ giftiger zu sein als Natrium-

<sup>1)</sup> Wallace u. Ringer, Journ. of Amer. Med. Assoc. 2, 1629 (1909).

<sup>2)</sup> A. Miller, Journ. of Amer. Med. Assoc. 54, 1666 (1910).

nitrit (Atkinson). Das Säugetierherz wird in seiner Kraft nur durch sehr große Dosen geschädigt [Cushny<sup>1)</sup>].

Wenn man Nitroglycerin durch die Gefäße eines Frosches strömen läßt, dann erhöht es, sogar in einer Verdünnung von 1 auf 1 Million, die Durchflußgeschwindigkeit beträchtlich, und man kann in der aus den Venen fließenden Flüssigkeit (Atkinson) Nitrit noch bei Verwendung einer Nitroglycerinlösung von 1 : 100000 nachweisen. Ähnliche Resultate werden in den überlebenden, mit Nitroglycerin durchströmten Säugetierorganen erhalten. So fand Marshall, daß eine Lösung von 1 : 10 000 den Ausfluß aus einer durchströmten Schafniere um 100% vermehrte. Diese gefäßerweiternde Wirkung ist viel deutlicher in den Organen warmblütiger Tiere als beim Frosch und der Schildkröte (Marshall). Die Gefäßerweiterung rührt wahrscheinlich von einer direkt lähmenden Wirkung auf die Muskelfasern ihrer Wände her, denn andere Arten von Muskelgeweben werden geschwächt und gelähmt, wenn sie Lösungen ausgesetzt werden.

**Wirkung auf den Muskel.** So fand Atkinson, daß eine Lösung von 1:1000 den quergestreiften Froschmuskel lähmt, und konnte nachher Nitrit in der Lösung nachweisen. Leech fand, daß 1 : 1000 den Froschmuskel in 40 Minuten tötet, während Marshall die Wirkung sehr variabel fand, da der Muskel manchmal 24 Stunden überlebte. Es gelang ihm auch nicht, die von Atkinson festgestellte Nitritreaktion zu erhalten. Glatte Muskeln werden in der gleichen Weise wie von den Nitriten beeinflusst. Es ist einigermaßen zweifelhaft, ob es irgendeine direkte Wirkung auf die motorischen Nervenendigungen beim Frosch gibt (Brunton und Tait), denn es ist schwierig, diese Wirkung neben der direkten Muskelwirkung festzustellen.

**Wirkung auf das Blut.** Die Bildung von Methämoglobin im Blut geschieht nicht so rasch wie bei Amylnitrit, aber wenn es vorhanden ist, kann es dieselben Resultate, wie z. B. asphyktische Glykosurie (Atkinson) und tödliche asphyktische Krämpfe, hervorrufen.

**Excretion.** Nitroglycerin in großen Dosen gegeben, wird im Harn teilweise unverändert, teilweise in Form von Nitriten ausgeschieden (Atkinson); nach kleineren Dosen erscheint es hauptsächlich in Form von Nitriten (Marshall). Es hat keine ausgesprochene Wirkung auf die Harnsekretion, welche manchmal etwas vermehrt, manchmal vermindert ist (Atkinson). Murrell beobachtete in einem Falle nach Nitroglycerin eine sehr deutliche Diurese, aber dies scheint eine Ausnahme zu sein. Marshall behauptet, daß es beim Kaninchen eine leichte und vorübergehende diuretische Wirkung hat.

**Zersetzung.** Einige ältere Forscher [Onsum, Eulenburg<sup>2)</sup>] hatten angenommen, daß Nitroglycerin im Körper zersetzt wird, und daß seine Wirkung von den Zersetzungsprodukten und nicht von dem Gifte selbst herrührte. Hay<sup>3)</sup> zeigte zuerst, daß Nitrite im Blut gebildet werden und Methämoglobinbildung veranlassen. Dies scheint analog zu der Zersetzung von Nitroglycerin durch Alkalien im Reagensglas zu sein, wo ungefähr zwei Drittel des Nitrats zu Nitrit reduziert werden (Hay). Es können aber nicht alle Wirkungen durch die Bildung von Nitrit erklärt werden, denn Tetanus wird beim Frosch nicht durch Natriumnitrit herbeigeführt, und Kopfschmerzen sind beim Menschen sehr viel häufiger infolge von Nitroglycerin als von Nitriten. Weiterhin fand Marshall, daß eine viel größere Menge von Natriumnitrit als von Nitroglycerin nötig war.

<sup>1)</sup> A. R. Cushny, Brit. Med. Journ. 1898, II, 1069.

<sup>2)</sup> Für die ältere Literatur siehe Th. Husemann, Schmidts Jahresber. 134, 344 (1867).

<sup>3)</sup> M. Hay, Trans. Roy. Soc. of Edinburgh 32, 67 (1887).

um bei intravenöser Injektion beider Gifte einen bestimmten Blutdruckfall zu erzeugen. So kann die Wirkung von Nitroglycerin kaum nur auf das daraus gebildete Nitrit zurückgeführt, sondern sie muß wenigstens teilweise der Wirkung des ganzen Moleküls oder den Verbindungen zugeschrieben werden, die durch sie in den Zellen im Laufe ihrer Reduktion in ihrem Innern herbeigeführt werden.

Bei dauernder Anwendung wird eine sehr starke Toleranz für Nitroglycerin erworben. Die Arbeiter in Dynamitfabriken hören bald auf, an Kopfschmerzen zu leiden und Murrell und Stewart<sup>1)</sup> haben besonders keine Wirkungen beobachtet, nachdem große Dosen des Giftes eine Zeitlang genommen worden waren. Diese Toleranz geht bald verloren, wenn der Gebrauch der Droge unterbrochen wird.

Während Nitroglycerin schon in kleinen Mengen (1—2 mg) eine deutliche Wirkung herbeiführt, kann es in beträchtlichen Mengen (z. B. 50 mg) vom Menschen genommen werden, ohne ernstere Folgen als andauernde Kopfschmerzen zu erzeugen<sup>2)</sup>

### Andere organische Nitrate.

Mehrere andere organische Nitrate sind experimentell und klinisch von Leech, Marshall und Bradbury untersucht worden. Sie alle führen Erweiterung der Blutgefäße bei Menschen und Tieren mit einer entsprechenden Blutdrucksenkung und Beschleunigung der Herztätigkeit herbei, und ihre Wirkungen unterscheiden sich nur durch ihren Umfang und ihre Dauer. Die Nitrate von Methyl  $\text{CH}_3\text{O} \cdot \text{NO}_2$  (Bradbury, Marshall) Äthyl  $\text{C}_2\text{H}_5\text{O} \cdot \text{NO}_2$  (Leech, Marshall), Propyl  $\text{C}_3\text{H}_7\text{O} \cdot \text{NO}_2$  und Butyl  $\text{C}_4\text{H}_9\text{O} \cdot \text{NO}_2$  (Leech und Marshall) und Isoamyl  $\text{C}_5\text{H}_{11}\text{O} \cdot \text{NO}_2$  in Mengen von 0,6 ccm per os genommen, fangen nach 2—3 Minuten an, beim Menschen die arterielle Spannung zu reduzieren und ihre Wirkung geht erst nach 5—6 Stunden vorüber. Die Blutdrucksenkung ist nicht so groß wie die nach Nitroglycerin oder Natriumnitrit, aber sie ist regelmässiger und andauernder.

Die Nitrate der mehrwertigen Alkohole — Glykoldinitrat,  $\text{C}_2\text{H}_4(\text{O} \cdot \text{NO}_2)_2$  Erythroltetranitrat, Mannithexanitrat  $\text{O}_2\text{N} \cdot \text{O} \cdot \text{CH}_2 \cdot [\text{CH}(\text{O} \cdot \text{NO}_2)_4] \text{CH}_2 \cdot \text{O} \cdot \text{NO}_2$  Mannitpentanitrat<sup>3)</sup>  $\text{C}_6\text{H}_8(\text{OH})(\text{O} \cdot \text{NO}_2)_5$ , Glucoseptanitrat  $\text{C}_6\text{H}_7\text{O}_6(\text{NO}_2)_5$  Lävuloseptanitrat und Saccharooctanitrat sind hauptsächlich von Marshall<sup>4)</sup> und Bradbury<sup>5)</sup> untersucht worden. Glykoldinitrat wirkt wie Nitroglycerin, aber eher stärker und eine kürzere Zeitlang. Die Dosis beträgt annähernd ein Tausendstel von der des Äthylnitrat. Die Erythrol- und Mannitnitrate wirken viel langsamer als alle anderen Körper der Gruppe, da eine Veränderung der Spannung erst 30—50 Minuten nach der Einnahme eintritt, wenn sie als feste Körper verordnet werden, und die Rückkehr zur Norm erst nach 5—9 Stunden oder später erfolgt. Wallace und Ringer<sup>6)</sup> behaupten jedoch, daß beim Menschen der Druck nach 15 Minuten zu sinken beginne, die maximale Depression nach 32 Minuten erreicht und der normale Druck in 2—4 Stunden wiedergewonnen sei. Der Druckfall ist nicht so groß wie unter dem Einfluß von Nitroglycerin und die erforderliche Dosis ist fast

<sup>1)</sup> D. D. Stewart, Journ. of Amer. Med. Assoc. 1905, May 27. p. 1678.

<sup>2)</sup> C. Binz, Therapie d. Gegenwart 46, 49 (1905).

<sup>3)</sup> C. R. Marshall and Wigner, Brit. Med. Journ. 1902, Oct. 18.

<sup>4)</sup> C. R. Marshall, Journ. of Physiol. 12, 1 (1897). Diss. Manchester 1899.

<sup>5)</sup> J. B. Bradbury, The Lancet 1895, Nov. 16.

<sup>6)</sup> Wallace and Ringer, Journ. of Amer. Med. Assoc. 1909, II 1629.



100 mal so groß. Kopfschmerzen sind in einer großen Zahl der behandelten Fälle aufgetreten. Nach Lawrence<sup>1)</sup> wird nach kurzer Behandlung bei Menschen Toleranz erzielt. Doch können größere Mengen wegen der unangenehmen Nebenwirkungen nicht angewandt werden.

Methämoglobin wird nicht so leicht gebildet wie von den Nitriten, aber das charakteristische Spektrum erscheint nach einiger Zeit. Methylnitrat bildet jedoch kein Methämoglobin im Reagensglas, sondern nur im zirkulierenden Blut.

Die Unterschiede in der Wirkung dieser Körper scheinen größtenteils auf den Unterschieden in der Löslichkeit und Empfänglichkeit für die Reduktion zu Nitriten zu beruhen.

### Anorganische Nitrate.

Die anorganischen Nitrate führen im allgemeinen keinerlei Symptome von Nitritvergiftungen herbei, wenn sie in die Blutgefäße injiziert oder per os genommen werden. Aber unter gewissen Bedingungen sind Vergiftungen bei Rindern infolge von Natriumnitrat, das geschluckt wurde, vorgekommen, und beim Menschen infolge von Gebrauch großer Mengen von Bismuthsubnitrat zum Zwecke von Röntgenstrahlenuntersuchungen des Magens und des Darmes. In diesen Fällen wird angenommen, daß aus dem Nitrat durch fäulnisserregende Organismen im Darm etwas Nitrit gebildet wurde und seine Resorption die Symptome entstehen ließ<sup>2)</sup>. Binz und Gerlinger<sup>3)</sup> und Wind<sup>4)</sup> fanden, daß Kaninchen, Ziegen und Kühe durch Natriumnitrat, per os gegeben, vergiftet werden könnten.

<sup>1)</sup> Lawrence, Archives of Internat. med. **9**, 409, (1912).

<sup>2)</sup> A. Böhm e, Archiv f. experim. Pathol. u. Pharmakol. **57**, 441 (1907).

<sup>3)</sup> C. Binz et P. Gerlinger, Arch. intern. de Pharmacodyn. **9**, 441 (1901).

<sup>4)</sup> Karl Wind, Deutsche med. Wochenschr. **1911**, 844.

# Toxische Säuren der aliphatischen Reihe.

Von

J. Pohl-Breslau.

Mit 10 Textabbildungen.

## Oxalsäure.

Nur jene Säuren sollen hier besprochen werden, die auch als Neutralsalze nach relativ kleinen Dosen giftig sind; ausgeschlossen sind die typischen lokalen Erscheinungen freier Säuren, z. B. der Ameisensäure, Essigsäure, Citronensäure, Milchsäure usw., wie die nach hohen Konzentrationen der Salze dieser Säuren auftretenden Salzwirkungsphänomene. Die physiologische Bedeutung der aliphatischen Säuren liegt in ihrer oxydativen Angreifbarkeit, hierdurch werden sie gleich den Kohlehydraten und Fetten zu rasch verbrauchbaren Energiequellen.

Das niedrigste Glied der einbasischen Säuren, die Ameisensäure, macht insofern eine Ausnahme von den übrigen homologen, als sie zwar ungiftig, aber für den Körper nur teilweise angreifbar ist<sup>1)</sup>2). In der Reihe der zweibasischen Säuren stellt sich das niedrigste Glied, die Oxalsäure, ebenfalls in einen Gegensatz zu den übrigen, indem sie außerordentlich giftig und differenten Schicksals als die übrigen ist.

Während das reichliche Vorkommen von Oxalsäure (Kleesäure) in den meisten Pflanzen längst bekannt ist — die ersten grundlegenden Beobachtungen rühren von C. W. Scheele her —, ist ihre Rolle im Pflanzenkörper bis heute nicht widerspruchlos aufgeklärt. Ihr Bindungsvermögen für alkalische Erden (Ca, Mg) stellt wohl sicher ihre biologisch wichtigste Eigenschaft dar, und wir werden sehen, daß auch für tierische Organismen höchster Stufe diese Eigenschaft ebenso von größter Bedeutung ist wie für ihr Verhalten im Krypto- und Phanerogamenkörper. Nähere Details über die Schädigung von pflanzlichen Organismen durch Oxalate siehe bei O. Loew<sup>3)</sup>. Doch ist wohl damit das Wesentliche ihrer Bedeutung nicht erschöpft<sup>4)</sup>.

Während die normale Pflanze Oxalsäure teils oxydativ, teils synthetisch bildet, wird sie vom Menschen und verwandten Tieren nur von außen aufgenommen oder als pathologisches Produkt gefunden. Man muß es geradezu als ein Hauptcharakteristikum der normalen tierischen Oxydation, speziell der Kohlehydrate und Fette, erklären, daß hierbei, trotz der gewaltigen Mengen, die von diesen Stoffen kontinuierlich umgesetzt werden, die Bildung der Oxalsäure vermieden wird.

<sup>1)</sup> Pohl, Arch. f. exp. Path. u. Pharmac. **31**, 289 (1893).

<sup>2)</sup> Über die weite Verbreitung der Ameisensäure s. F. Flury: „Über die Bedeutung der Ameisensäure als natürlich vorkommendes Gift“. Ber. d. Deutsch. pharmazeut. Gesellsch. **29**, 650 (1919).

<sup>3)</sup> O. Loew, Giftwirkung von oxalsäuren Salzen, Biochem. Zeitschr. **38**, 226 (1912)..

<sup>4)</sup> Über die in grünen Pflanzen vorkommenden Säuren s. den Zyklus von Arbeiten von H. Franzen u. Mitarbeiter in der Zeitschr. f. phys. Chemie **124**, 65 (1922) und vorangehende Bände.

Die im Harn des normalen Menschen zur Ausscheidung gelangenden Oxalsäuremengen — Milligramme in 24 Stunden — sind vorwiegend als der Nahrung entstammend zu deuten<sup>1)</sup>. Aufgenommene oxalsaurer Salze werden im Darm durch Bakterien leicht zersetzt, und die zur Ausscheidung gelangenden Mengen stellen natürlich immer nur einen Bruchteil der per os eingeführten dar. Umgekehrt kann Oxalsäure auch als Stoffwechselprodukt von Bakterien, z. B. bei Cystitis, entstehen. Als Beweis der Richtigkeit der angeführten Anschauung von der Unzerstörbarkeit der Oxalsäure seien hier nur Zahlen angeführt, die gelegentlich von E. Faust<sup>2)</sup> erhoben worden sind. Von 0,0781 bis 0,5940 g oxalsaurom Natron, die einem Hund in 17 ansteigenden Dosen subcutan gereicht wurden, gelangten täglich bis 95% zur Ausscheidung durch den Harn. Hiermit steht auch in vollkommener Übereinstimmung, daß Stoffe, die oxydativ in Oxalsäure übergehen oder durch Spaltung solche erstehen lassen, zur Oxalurie resp. tödlichen Oxalatvergiftung führen: Glykol, Glyoxylsäure, Parabansäure [J. Pohl<sup>3)</sup>].

Entgegengesetzte Angaben, wie sie von Marfori<sup>4)</sup>, Giunti<sup>5)</sup>, Autenrieth<sup>6)</sup> vorliegen, sind zum Teil auf mangelhafte Technik, z. B. Darreichung des Oxalats per os, zurückzuführen. Fäulnisorganismen sind sicher imstande, Oxalate zu zerstören.

Eine detaillierte Besprechung dieser Frage siehe bei H. Wiener, Ergebnisse der Physiologie, Bd. 1, Seite 621, 1920.

<sup>1)</sup> In bezug auf die ganze Literatur der Oxalsäureausscheidung, der Oxalsäurebestimmung sei auf die Arbeit L. Wegrzynowskis [Beitrag zur Lehre von der Entstehung der Oxalsäure im tierischen Organismus. Zeitschr. f. physiol. Chemie **83**, 112 (1913)] verwiesen.

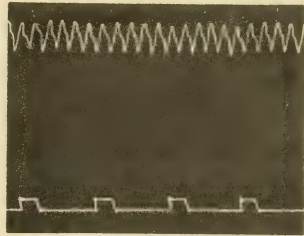
<sup>2)</sup> E. Faust, Über die Ursachen der Gewöhnung an Morphin. Archiv f. experim. Pathol. u. Pharmakol. **44**, 236 (1900).

<sup>3)</sup> J. Pohl, Experimenteller Beitrag zum Oxalsäurestoffwechsel. Zeitschr. f. experim. Pathol. u. Therapie **8**, 308 (1910).

<sup>4)</sup> Marfori, Annali di chim. e di farm. **12** (1890).

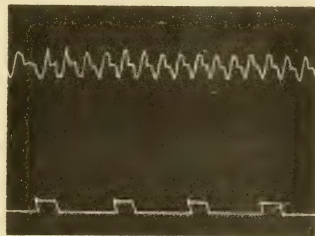
<sup>5)</sup> Giunti, Annali di chim. e di farm. **26** (1897).

<sup>6)</sup> Autenrieth u. Barth, Zeitschr. f. physiolog. Chemie **35**, 327 (1902).



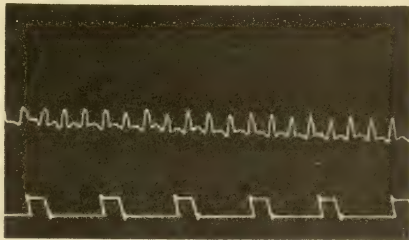
Mittlerer  
Druck =  
125 mm Hg

Abb. 1. Kaninchen, 2250 g. Normal 10<sup>h</sup> 50'. Druck und Puls mit dem Wellenschreiber verzeichnet. Zeit = Sek.



Druck =  
105 mm Hg

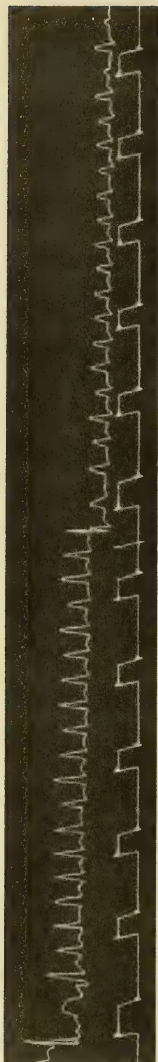
Abb. 2. Nach 9,5 ccm 2% Na-Oxalat in die Vena femoralis. 11<sup>h</sup>.



Druck =  
60 mm Hg

Abb. 3. Nach 15,5 ccm. 11<sup>h</sup> 6'.





Druck =  
40–20 mm Hg

Abb. 4.  
11<sup>h</sup> 6½'.

Die früher vielfach angenommene Beziehung zwischen Harnsäurezersetzung und Oxalsäureausscheidung ist als widerlegt anzusehen, seitdem nachgewiesen ist, daß der Mensch Harnsäure überhaupt nicht und die meisten Säugetiere dieselbe nur bis zur Allantoinstufe abbauen.

Toxikologisch kommen in Betracht: die freie Oxalsäure, das saure oxalsäure Kalium, Natrium und das neutrale Natriumoxalat.

Bei Aufnahme freier Oxalsäure wird natürlich die Ätzwirkung, bedingt durch die eiweißfällende Kraft dieser wie der meisten Säuren, der Schleimhaut, wie dem Organeiweiß gegenüber wesentlich in Erscheinung treten, doch möge dieselbe trotz ihrer gewaltigen Bedeutung im Einzelfall, als vollkommen unspezifisch und klar verständlich hier weiter nicht erörtert werden. Auch auf die Bedeutung der Kalikomponente bei Aufnahme des sauren Kleesalzes braucht nur hingewiesen zu werden. Hier seien nur die Wirkungen des neutralen Natriumoxalats besprochen.

Schon Mengen von 4 g per os können für den Menschen tödlich wirken. Schwächegefühl, Blässe, Kälte der Haut, fortschreitendes Kleinerwerden des Pulses bis zum Unfühlbarwerden desselben sind die wesentlichsten klinischen Vergiftungssymptome; Erbrechen kann eintreten. Störungen der Atmung, Dyspnoe und klonische Krämpfe leiten die Agonie ein.

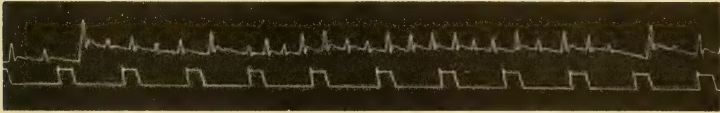
Beim Kaltblüter (Frosch)<sup>1)</sup> bedingen 0,015 g Schwerfälligkeit der Bewegungen, fibrilläre Muskelzuckungen und Verlangsamung der Herztätigkeit. Nach 0,025 g tritt bereits vollkommene motorische Paralyse und Herzstillstand ein. Die fibrillären Zuckungen treten auch am curarisierten Tiere auf. Die Paralyse ist zentralen Ursprungs, im Moment ihres Auftretens ist die direkte und indirekte Muskel-erregbarkeit im normalen Umfang vorhanden.

Beim Kaninchen genügen 0,3 g subcutan pro Tier, um nach 10 Minuten Unruhe des Tieres, Respirationsbeschleunigung, dann Atem- und Herzschlagverlangsamung, Betäubung und Tod nach 2¼ Stunden zu bedingen. Bei der Katze erzeugten 0,45 g subcutan Tod in 25 Minuten. Bei oraler Darreichung tritt Erbrechen ein.

Die experimentelle Analyse bringt folgenden Aufschluß über die inneren Geschehnisse. Im Mittelpunkt der Vergiftung steht eine fortschreitende Schädigung des Herzens, die unter Absinken des allgemeinen Blutdrucks zu diastolischem Stillstand führt. Wie bei den Kalisalzen ist die direkte Injektion kleinster Quantitäten in das Herz tödlich, während Multipla desselben Quantum, in die Peripherie injiziert, ertragen werden. Natürlich wird auch das isolierte Herz bei Durchspülung mit Oxalatserum als-

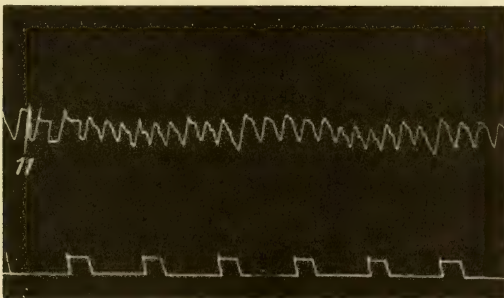
<sup>1)</sup> R. Koch, Wirkung der Oxalate. Archiv f. experim. Pathol. u. Pharmakol. 14, 143 (1881).

bald gelähmt. Neuere Erfahrungen [Loewi<sup>1)</sup>] lehren, daß durch kleine Dosen Oxalat die Erregbarkeit des Nervus vagus zunimmt, schwächste Reizung desselben bereits deutliche Pulsverlangsamung und Drucksenkung setzt: ein Hinweis auf eine eventuelle Therapie der Vergiftung mit Atropin. Speziell auf diesen Punkt gerichtete neuerliche Versuche (1913) belehrten mich aber, daß das Atropin nur eine leichte Verschiebung der tödlichen Dosis bedingt, somit durch-

Abb. 5. 11<sup>h</sup> 9'.

aus keinen absoluten, praktisch bedeutsamen Schutz gegen die Oxalatwirkung gewährt. Durch Calciumzufuhr ist nach demselben Autor diese Erregbarkeitssteigerung nicht zu hemmen. Die Art und den Verlauf der Herzschiädigung, der Pulsverlangsamung und Unregelmäßigkeiten nach Natriumoxalatinjektion mögen die, von einem Vermerk stammenden, mit dem Pulswellenschreiber aufgenommenen Kurven wiedergeben (siehe Abbildungen 1 bis 7). Daß den Zirkulationsstörungen Änderungen der Respiration parallel gehen, ist nicht verwunderlich.

Bei Katzen scheinen die Verhältnisse anders zu liegen, indem oft beträchtliche Blutdrucksteigerungen beobachtet werden [s. Chiari und Fröhlich<sup>2)</sup>].

Abb. 6. 11<sup>h</sup> 11'.

Die Angaben über Stoffwechselwirkung der Oxalate lassen mit Sicherheit nur wenig Spezifisches erkennen. Wenn z. B. Corbey<sup>3)</sup> auf Grund des Herabgehens der Werte für den Gesamtstickstoff von einer bedeutenden Verlangsamung des Stoffwechsels spricht, so ist hier nur ein indirektes, von

<sup>1)</sup> O. Loewi, Archiv f. experim. Pathol. u. Pharmacol. **70**, 346 (1912).

<sup>2)</sup> S. Chiari u. Fröhlich, Erregbarkeitsänderung des Nervensystems durch Kalkentziehung. Archiv f. experim. Pathol. u. Pharmacol. **64**, 219 (1911). — Zur Frage der Nervenregbarkeit bei der Oxalatvergiftung. Archiv f. experim. Pathol. u. Pharmacol. **66**, 110 (1911).

<sup>3)</sup> V. Corbey, Archives internat. d. pharmacodynamic **10**, 335.

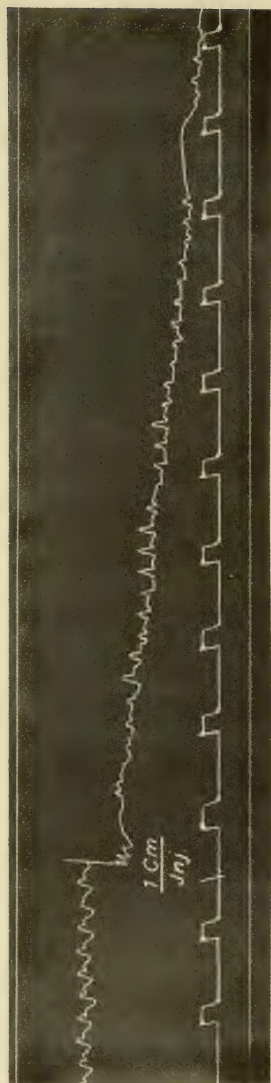


Abb. 7. 11<sup>b</sup> 38', 1 cm = 0,02 Na-Oxalat in die Vena jugularis. Absinken des Druckes zur Abszisse.

Störungen der Resorption der Nahrung, von den Änderungen der Zirkulation und Respiration abhängiges Sekundärsymptom gegeben. Von diesem Gesichtspunkte sind auch die Angaben über die Glykosurie nach Oxalaten zu deuten: das Phänomen, als solches schon inkonstant, ist wohl nur ein spezieller Fall der sogenannten „Erstickungsglykosurie“.

Ebenso haben die Beobachtungen von H. Meyer<sup>1)</sup> einer geringgradigen Alkaleszenzverminderung des Blutes bei der Oxalatvergiftung nur theoretisches Interesse.

Für die Deutung des Wesens der Vergiftung wurde seit jeher das Kalkbindungsvermögen der Oxalsäure herangezogen.

Die ersten Experimentatoren haben geradezu mechanische Wirkungen durch ausfallendes Calciumoxalat in den Lungen angenommen. Es sei ausdrücklich hervorgehoben, daß es im zirkulierenden Blut, somit in den Lungengefäßen, zu Thrombosierungen nicht kommt, eine Tatsache, die darin ihren Grund hat, daß Fällungsreaktionen in kolloidem Milieu an ihrem Ablauf gehindert werden. [Näheres über letzten Punkt bei Hofmeister<sup>2)</sup>.]

Friedenthal bezog die Oxalatlähmung des Kaninchenherzens auf Kalkentziehung; da aber Januschke<sup>3)</sup> zeigte, daß kalkbindende Stoffe, wie Fluornatrium, Seifen, für Herzen, die oxalatempfindlich sind, ungiftig sind, so ist die Annahme einer einheitlichen Grundursache der Oxalatgiftigkeit für alle Spezies nicht als sichergestellt anzusehen. Für den Frosch ist die antagonistische Wirkung des Ca-Ions in ausgedehnter Weise erwiesen und wohl befolgendes Diagramm ohne weiteres ver-

<sup>1)</sup> H. Meyer, Studien über Alkaleszenz des Blutes, Arch. f. experim. Pathol. u. Pharmacol. **17**, 326 (1883).

<sup>2)</sup> Fr. Hofmeister, Ablagerung und Resorption von Kalksalzen in den Geweben. Ergebnisse d. Physiol. **10**, 429 (1910).

<sup>3)</sup> H. Januschke, Aufhebung der Oxalsäurevergiftung am Frosch. Archiv f. experim. Pathol. u. Pharmacol. **61**, 371 (1909).



ständig<sup>1)</sup>. (Abb. 8.) Die Schutzwirkung des Kalks gilt absolut für den Fall des isolierten Froschherzens; sie gilt auch im großen Umfang für das ganze Tier, wenn die Kalkinjektion vor dem Eintritt völligen Herzstillstandes vorgenommen wird. Sie gilt nicht mehr, wenn der Herzstillstand eingetreten ist. Auch am Warmblüter können sehr ausgebildete Vergiftungssymptome durch  $\text{CaCl}_2$  zur Norm gebracht werden, wie ich annehme, durch Wandlung des aufnahmefähigen Natriumoxalates in das nicht diffusionsfähige und als solches ungiftige Ca-Salz. Die ausgesprochene These, daß das Oxalat nicht als solches, sondern nur dadurch wirke, weil es gewissen Zellen das unbedingt nötige Ca-Ion entzieht, bedarf noch weiterer quantitativer Stützen. 0,25 g Natriumoxalat stellen für Kaninchen die subcutan letal wirksame Dose dar: diese Menge bedarf nur 0,07 g Ca zur Umwandlung in ungiftiges Ca-Salz. Noch geringer müßte die Kalkbindung bei intravenösen Injektionen sein, wo Zentigramme Oxalat tödlich wirken. Da aber nicht nur Kalk, sondern auch noch andere Basen sich mit dem Oxalat umsetzen, so ist die wirklich eintretende Kalkentziehung ein Bruchteil obiger Zahl. Wie geringgradig aber die Kalkentziehung im Herzmuskel, in den Herzganglien zu sein braucht, um letal zu wirken, ist nun zahlenmäßig nicht bekannt; überhaupt fehlt jeder Einblick in die näheren Verhältnisse der Kalkverteilung auf der Höhe der Vergiftung. Von Wichtigkeit sind für eine einstige Entscheidung dieser Frage die Untersuchungen und Zahlenangaben Luithlens<sup>2)</sup>, der nach oraler Oxalatzufuhr eine Zunahme des Kalkgehaltes der Haut bei Abnahme ihres Kaliumbestandes erhoben hat. Es kommt somit unter dem Einfluß unserer Substanz zu einer weitgehenden Änderung des Basenbestandes und des Basengleichgewichtes im Blut und Gewebe. Vorderhand ist gewiß die Anschauung, daß das ungebundene zirkulierende Natriumoxalat die eigentlich giftige Substanz darstellt, und nicht erst die bei Kalkmangel entstehenden unbekannten Stoffwechselprodukte, als noch nicht widerlegt anzusehen. Insbesondere sei hervorgehoben, daß nach eigenen Erfahrungen das Blut der an akuter Oxalatvergiftung eingegangenen Tiere normale Blutgerinnungszeit gezeigt hat, z. B. Beginn der Fibrinfadenbildung  $2\frac{1}{2}$  Minuten nach Entnahme: der Kalkbestand des Blutes hat somit keine nennenswerte Änderung erfahren.

Nach Formulierung obiger Sätze über die Beteiligung des Kalkes an der Oxalatvergiftung erschien eine Arbeit von O. Gros<sup>3)</sup>, die zeigt, daß das Natriumoxalat bei stärkerem Kalkfällungsvermögen für das Froschherz weniger giftig ist als das schwächer kalkfällende Natriumcitrat: Giftigkeit und Kalk-

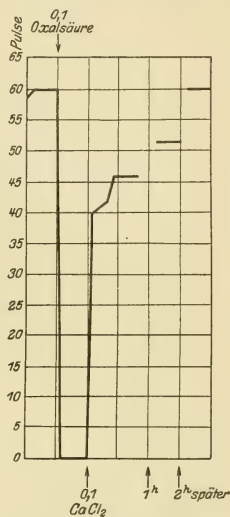


Abb. 8. Antagonistische Wirkung des Chlorcalciums nach Januschke. Das auf 0,1 oxalsäures Natron stillstehende Froschherz wird mit 0,1  $\text{CaCl}_2$  wieder belebt.

<sup>1)</sup> Aus Januschke, Archiv f. experim. Pathol. u. Pharmakol. **61**, 365 (1909).

<sup>2)</sup> F. Luithlen, Veränderungen der Haut bei verschiedener Ernährung und Vergiftungen. Archiv f. experim. Pathol. u. Pharmakol. **69**, 364 (1912). — Mineralstoffwechsel eines Kaninchens bei Zufuhr von oxalsäurem Natrium. Archiv f. experim. Pathol. u. Pharmakol. **69**, 375 (1912).

<sup>3)</sup> O. Gros, Über das Wesen der Oxalsäurewirkung auf das Froschherz. Archiv f. experim. Pathol. u. Pharmakol. **71**, 395 (1913).

fällungsvermögen gehen somit nicht parallel, das Oxalat-Ion wirkt als solches<sup>1)</sup>. Durch neue Tatsachen und Versuchsvarianten sucht 1914 Starkenstein<sup>2)</sup> den Standpunkt, daß das Oxalat ausschließlich durch Calciumbindung wirkt, zu stützen.

Gewiß bestehen in den Vergiftungsbildern calciumbindender Säuren — Phosphorsäuren, Citronensäure, Oxalsäure, Fluorwasserstoffsäure u. a. — weitgehende Ähnlichkeiten; alle Symptome aber allein durch Calciumbindung für erklärt zu halten, ist zu weitgehend! Da bestehen doch noch wichtige Gegenstände. Schwerwiegend in dieser Richtung sind die quantitativen Unterschiede in der Giftigkeit der genannten Substanzen bei intravenöser Injektion: äquivalente, also gleiche Kalkmengen pro Kubikzentimeter bindende Lösungen sind in ungleichen Mengen wirksam: so bedarf es von Natriumoxalat 6,6 ccm pro Kilo Tier, von Natriumphosphat 90 ccm! Dieses Verhalten, zusammengekommen mit den schon oben betonten quantitativen Verhältnissen, die für die Oxalatentgiftung in Frage kommen, mahnt zur Vorsicht bei Erklärung der Oxalatwirkung. Kalkbindung spielt gewiß eine Rolle, doch ist sie kaum das einzige Moment, auf das die Giftigkeit dieser Substanz zurückzuführen ist.

Starkenstein zeigt ferner, daß Magnesiumoxalat, trotzdem es extra corpus Kalk fällt, weit schwächer giftig ist als Natriumoxalat; es zeigt wesentlich nur die Erscheinungen des Magnesiumions. Dieser Unterschied gegenüber dem Natriumsalz läßt sich wiederum doppelt deuten: entweder vertritt Magnesium quoad Herz und Zentralnervensystem das Calciumion (für den Muskel sind Ca und Mg Antagonisten), oder es hat das Magnesiumoxalat andere physikalische, z. B. endosmotische Eigenschaften als das Natriumsalz.

Extra corpus ist mit Sicherheit durch Natriumoxalatzusatz zum der Ader entströmenden Blut [ $1\frac{0}{100}$  Na-Oxalat<sup>3)</sup>] gleichwie durch andere Calciumionen bindende Agentien die Blutgerinnung hemmbar.

Pathologisch-anatomisch führt wiederholte Zufuhr von Oxalat, oder die einmalige Darreichung einer subakut tödlichen Menge zur Abscheidung von oxalsauerm Kalk in die gewundenen Kanälchen der Nieren. Die Formen des Oxalats sind meist Drusen, Sphärite, seltener große Einzelkrystalle. Die mechanisch bedingten Störungen des Harnabflusses können lebensgefährliche Folgen nach sich ziehen. Der angebliche Befund von Bernsteinsäure in der Leiche nach Oxalsäurezufuhr [A. Behre<sup>4)</sup>] bedarf noch weiterer Untersuchung. Die von englischer Seite [F. P. Unterhill und Schüler<sup>5)] neuerdings behauptete Giftigkeit einer weiteren 2-basischen Säure — der Weinsäure — gilt vielleicht für das Kaninchen, sicher nicht für den Menschen bei Verabfolgung per os, wie die seit Jahrhunderten geübte Darreichung der Tartrate als Abführmittel lehrt<sup>6)</sup>.</sup>

Zur antagonistischen, therapeutischen Behandlung der Oxalatvergiftung ist natürlich die orale und subcutane Darreichung von löslichen Kalksalzen empfehlenswert.

<sup>1)</sup> Ausführliche Literaturzusammenstellung über Oxalsäure siehe bei Kobert, Lehrbuch d. Intoxikationen I, S. 78 (1906).

<sup>2)</sup> E. Starkenstein, Pharmakologische Wirkung calciumfällender Säuren. Archiv f. experim. Pathol. u. Pharmakol. **77**, 45 (1914). Isidor Greenwald, Chem. Zentralbl. 1916, I, p. 70, behauptet, bei Nachprüfung von Starkensteins Arbeit zu vollkommen negativen Resultaten gekommen zu sein.

<sup>3)</sup> Arthur und Pagès, Archives de Physiologie I 22/739 (1890).

<sup>4)</sup> A. Behre, Entstehung von Bernsteinsäure im tierischen Körper bei chronischer Kleesalzvergiftung. Chem.-Ztg. 1912, Nr. 98.

<sup>5)</sup> Journal of experim. Med. **18** (1913).

<sup>6)</sup> Siehe Wilber Post, Med. Klinik 1914, S. 519, Nr. 12.

Hier sei noch anhangsweise hinzugefügt, daß nach eigenen, am Hunde durchgeführten Versuchen weder das Natronsalz der Glykolsäure  $\text{CH}_2 \cdot \text{OH} \cdot \text{COOH}$ , noch der Adipinsäure  $\text{COOH} \cdot (\text{CH}_2)_4 \cdot \text{COOH}$  zu Oxalbildung Anlaß gibt, daß vielmehr selbst chronische Versuche mit diesen Körpern dieselben als vollkommen indifferent erwiesen haben.

### Glyoxylsäure.

Anschließend an die Wirkungen der Oxalsäure sei der merkwürdigen toxiologischen Effekte der Glyoxylsäure gedacht, wie sie 1907 von O. Adler<sup>1)</sup> entdeckt wurden. Die Glyoxylsäure  $\text{COH} \cdot \text{COOH}$ , Aldehyd und Säure zugleich, ist im Pflanzenreiche außerordentlich verbreitet, hat sehr heftig reduzierende Eigenschaften, ist wasserlöslich, aber nicht flüchtig und übergeht bei der Oxydation leicht in Oxalsäure. Auch im lebenden tierischen Organismus übergeht sie in dieselbe und erzeugt so natürlich bei subcutaner Darreichung allmählich das Bild einer chronischen Oxalatvergiftung mit Verstopfung der Harnkanälchen mit Oxalatkrystallen und allen Konsequenzen dieses Zustandes. Intravenös jedoch gereicht bedingt sie: Verlangsamung des Pulses, sodann Pulsus alternans und Störungen von seiten der Respiration, wie Verlangsamung, Aussetzen derselben, schließlich Tod durch Herzstillstand. Während der Pulsus alternans nach anderen Substanzen, z. B. den Digitalisglykosiden, in ganz unregelmäßiger Weise auftritt, ist nach der Glyoxylsäure Pulsus alternans ein ganz konstantes Phänomen, dessen Form aus beistehender Abbildung erfolgt<sup>2)</sup>.

Um diese Erscheinungen hervorzurufen, bedarf es vieler Dezigramme des glyoxylsauren Natrons. Die Glyoxylsäure ist somit quantitativ weit weniger giftig als die Oxalsäure.

Als Antagonisten der Glyoxylsäure fungieren Chloralhydrat und Chinin [Starkenstein<sup>3)</sup>]. Da die letzteren Stoffe muskellähmende Agenzien sind, so spricht dies dafür, daß der Pulsus alternans Folgeerscheinung einer durch besondere Reizung des Muskels bedingten Contractilitätsstörung darstellt. Das Studium dieses Pulsphänomens mit Hilfe des Elektrokardiographen ergab die wichtige Tatsache, daß sämtliche während der Alternansperiode aufgenommenen

Pulse, also die großen wie die kleinen, am Cardiogramm von normalem Ablauf sind; dies ist ein prinzipieller Unterschied gegenüber der Herzbigeminie, wo

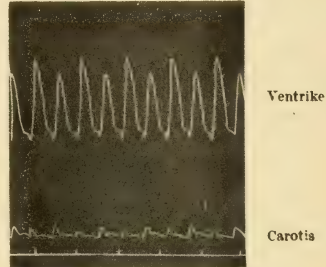


Abb. 9. Hund. Vagi durchschnitten, künstliche Respiration. — Nach Infusion von 0,21 glyoxylsaurem Natron. — Blutdruck gesunken, Verlangsamung der Herzaktion, Pulsus alternans. (Nach Adler.)

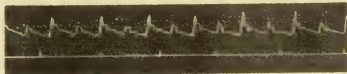


Abb. 10. Kaninchen. Nach langsamer Infusion von 1,15 g glyoxylsaurem Natron in 22 cem wässriger Lösung. (Nach Adler.)

<sup>1)</sup> O. Adler, Wirkung der Glyoxylsäure auf den Tierkörper. Archiv f. experim. Pathol. u. Pharmakol. **56** (1907).

<sup>2)</sup> Siehe Adler, Archiv f. experim. Pathol. u. Pharmakol. **56**, 225 u. 227.

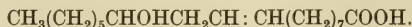
<sup>3)</sup> E. Starkenstein, Über experimentell erzeugten Pulsus alternans. Zeitschr. f. experim. Pathol. u. Ther. **4** (1907).



jeder zweite Herzschlag auch im Elektrokardiogramm abnorm ist<sup>1)</sup>). Eine sichere Erklärung des Pulsus alternans existiert nicht, und so erübrigt es sich hier, auf die noch im Fluß begriffenen theoretischen Anschauungen einzugehen. Ich verweise in dieser Richtung auf die Literatur <sup>2)</sup>, <sup>3)</sup> und <sup>4)</sup>.

## Die Ricinolsäure,

gewonnen durch Verseifung des Ricinusöles, hat die Zusammensetzung  $C_{18}H_{34}O_3$ , aufgelöst:



Medizinale Bedeutung hat diese Säure vor allem dadurch, daß auch im Darmlumen des menschlichen und tierischen Organismus durch das Pankreassteapsin eine Verseifung des Öles, ein Freiwerden dieser Säure erfolgt (Buchheim<sup>5)</sup>). Die freie Ricinolsäure wirkt bei Menschen wie Tieren nach H. Meyer<sup>6)</sup> abführend, auch künstliche Ricinolsäureester, wie z. B. der Alkohol-ester, wirken wie das native Öl, während Ricinolamid und Ricinolsäuremagnesia, die den Darm unverändert passieren, unwirksam sind. Die Darmwirkung ist eine milde, erst nach größeren Quantitäten (15—30 g) eintretend, so daß Kunkel<sup>7)</sup> meint, die Säure kann kaum zu den Giften gerechnet werden. Versuche mit Benutzung der Röntgentechnik lehren, daß alle Seifen, somit wohl auch die ricinolsaure Seife, vom Rectum aus Förderung der Dünndarmpassage bedingen [Magnus<sup>8)</sup>], was zur Erklärung der praktischen Verwendung von Ricinusöl in Klysmenform herangezogen werden kann. Die hauptsächlichste Wirkung entfaltet das Öl resp. die Ölsäure auf den Dünndarm. Man sieht nach Einführung des Öls eine ganz außerordentliche Zunahme der Pendelbewegungen, durch welche die Nahrung im Dünndarm in lauter kleine Massen gespalten und auf das lebhafteste hin und her getrieben wird. Außerdem wird die Peristaltik sehr beschleunigt und dadurch die Passage der Nahrungsmassen durch Jejunum und Ileum ganz beträchtlich abgekürzt. So kann man z. B. durch Ricinusöl den Dünndarminhalt in weniger als zwei Stunden vollständig in das Kolon hinübertreiben, wozu unter normalen Umständen 7 Stunden und mehr erforderlich sind<sup>9)</sup>. Versuche von R. Meißner<sup>10)</sup> mit der Anordnung nach Magnus am überlebenden Kaninchendarm brachten wegen der Konkurrenz hierbei mit-spielender Verhältnisse (Alkali- resp. Seifenwirkung, Kalkentziehung) keine Aufklärung der vitalen Ricinusölvirkung.

Die Rolle eines brauchbaren Vehikels kann die Ricinolsäure bei Darreichung von Phenolen spielen. Zahn<sup>11)</sup> zeigte, daß Chlormetakresol, an ricinolsaures Kali gebunden, praktisch völlig ungiftig ist, im Gegensatz zu gleichkonzen-

<sup>1)</sup> R. H. Kahn u. E. Starkenstein, Die Störungen der Herztätigkeit durch Glyoxylsäure. Archiv f. d. ges. Physiol. **133** (1910).

<sup>2)</sup> H. E. Hering, Das Wesen des Pulsus alternans. Münch. med. Wochenschr. **27**, 1417 (1908).

<sup>3)</sup> Friederique Henri, Archiv f. d. ges. Physiol. **151**, 108 (1913).

<sup>4)</sup> de Boer, Das Alternansproblem. Pflügers Archiv **192**, 183 (1921).

<sup>5)</sup> Buchheim, Archiv f. Heilk. **14** (1872).

<sup>6)</sup> H. Meyer, Archiv f. experim. Pathol. u. Pharmakol. **28**, 145 (1891); **38**, 336 (1897).

<sup>7)</sup> A. J. Kunkel, Handbuch der Toxikologie 1901, S. 977.

<sup>8)</sup> Magnus, Münch. med. Wochenschr. 1912, S. 1004.

<sup>9)</sup> Magnus, Therapeut. Monatshefte 1909, Dez. und Pflügers Archiv **122**, 261.

<sup>10)</sup> R. Meißner, Pharmakolog. Versuche am überlebenden Darm. Biochem. Zeitschr. **73**, 236 (1916).

<sup>11)</sup> K. Zahn, Med. Klin. 1912, Nr. 47.

trierten wässrigen Lösungen. Die Arbeiten von Grün<sup>1)</sup> und Fokin<sup>2)</sup> über Wandlung der Ricinolsäure in Diox- und Oxystearinsäure extra corpus sind von rein chemischem Interesse.

### Crotonolsäure.

Weit giftiger als die Ricinolsäure ist die Crotonolsäure  $C_{10}H_{18}O_3$ . Das aus dem Crotonsamen (*Croton Tiglium*, Euphorbiaceae) ausgepreßte Öl enthält eine Anzahl von Glyceriden der Akrylsäure- und Ölsäurereihe, zu denen letzteren die Crotonolsäure gehört; daneben auch wechselnde Mengen freier Säuren. Die grundlegenden chemischen und biologischen Tatsachen über diese Säure stammen von Buchheim<sup>3)</sup>. Die Hautwirkung des Crotonöls, Rötung, Blasenbildung, Nekrotisierung, hängt nach diesem Autor nur von der freien Crotonolsäure ab, da das mit Alkohol geschüttelte Crotonöl auf der Haut unwirksam ist, während ein Tropfen desselben Öls per os genommen die heftigsten Durchfälle macht. Die fermentative Spaltung ist somit Voraussetzung seiner Wirkung. Die Darmwirkung besteht in einer bis zur Nekrotisierung der Schleimhaut führenden Entzündung, deren erstes Stadium, die Hyperämie mit reflektorisch ausgelöster gesteigerter Peristaltik, im einzelnen Falle von therapeutischem Nutzen sein kann. Auch vom Magen aus ist es imstande, reflektorisch, bei unterbundenem Pylorus, Peristaltik auszulösen. In abgebundene Darmschlingen injiziert, ruft bereits ein halber Tropfen blutige Exsudation hervor<sup>4)</sup>. Immer bedeutet die Verwendung des Crotonöls am Menschen eine Gefährdung desselben und soll nur auf Ausnahmefälle beschränkt bleiben. Hier reicht man dann nur 1—2 Tropfen des Öls, am besten in Olivenöl gelöst.

Seit Cohnheim (1873) wurde das Crotonöl, ähnlich wie Terpentinöl, vielfach zur Beantwortung der Frage, ob es eine mikroorganismenfreie Entzündung gibt, herangezogen. Die Antwort lautet übereinstimmend bejahend, indem alle Erscheinungen der Entzündung, sowohl lokale wie allgemeine (Leukocytose, Fieber) durch Crotonölinjektionen, wohl dank seinem Gehalt an Crotonolsäure, hervorgerufen werden können. Die Literatur über diesen Gegenstand siehe sub <sup>5)</sup> und <sup>6)</sup>.

Auch zu Studien über die lokale Immunität ist das Crotonöl seit Samuel (1892) wiederholt benutzt worden, insbesondere durch Jadassohn und seine Schüler. Applikationsort war das Kaninchenohr. Während die erste Applikation lokale Ödeme, Blasenbildung, Nekrotisierung des Epithels auslöst, ist die zweite quoad Hyperämie und Exsudation weit schwächer, oft ganz negativ. Ursache sind lokale Immunisierung der Epithelien, Verödung der Blut- und Lymphcapillaren, somit teilweise Resorptionshindernisse. Spezifisch sind jedoch diese Phänomene durchaus nicht, da genau das gleiche bei wiederholten Entzündungen mit Silbernitrat, Cantharidentinktur oder Terpentinöl beobachtet wurde<sup>7)</sup>.

<sup>1)</sup> Grün, Chem. Centralbl. 1907, I, 536.

<sup>2)</sup> Fokin, Chem. Centralbl. 1912, II, 3058.

<sup>3)</sup> Buchheim, sein Leben und seine Bedeutung. Von Schmiedeberg. Archiv f. experim. Pathol. u. Pharmakol. **67**, 42.

<sup>4)</sup> L. Brieger, Archiv f. experim. Pathol. u. Pharmakol. **8**, 355 (1878).

<sup>5)</sup> Dmolewski u. Janowski, Archiv f. experim. Pathol. u. Pharmakol. **34**, 136 (1894).

<sup>6)</sup> Winternitz, Allgemeinwirkungen örtlich reizender Stoffe. Archiv f. experim. Pathol. u. Pharmakol. **35**, 86 (1895); **36**, 212 (1895); **43**, 45 (1900).

<sup>7)</sup> Stein, Experimentelle und histologische Untersuchungen über Hautgewöhnung. Archiv f. Dermatol. u. Syphilis **97**, 1. (Klinik Jadassohn.)

Anschließend sei hier noch die Cardamonöl- oder Marattinölvergiftung erwähnt. 1910 wurde in Hamburg-Altona eine Massenvergiftung durch Genuß einer Margarine bestimmter Provenienz festgestellt. Die Erscheinungen bestanden in Durchfall und Erbrechen und waren hervorgerufen durch Zusatz eines bestimmten pflanzlichen Fettes zur Margarine, nämlich Fett aus Samen von *Hydnocarpus venenosus*. Das fette Öl derselben enthält keine Palmitinsäure, sondern eine eigene, reizende Fettsäure: die Chaulmograsäure<sup>1)</sup>. Seit Ausschaltung dieser indischen Samen von der Margarineherstellung wurden keine derartigen Vergiftungen mehr beobachtet.

Reines Sesamöl, das auch einer Giftwirkung bezichtigt wurde, ist gänzlich indifferent und unschuldig<sup>2)</sup>. Leinölvergiftungen sollen in den letzten Jahren (1921) durch Genuß von Ölen hervorgerufen worden sein, wenn nicht reines Saatgut, sondern mit *Lolium linicola* vermengtes zur Leinanzpflanzung verwendet wurde.

---

<sup>1)</sup> Thoms, Zeitschrift f. Nahrungs- u. Genußmittel **22**, 226 (1911).

<sup>2)</sup> E. Rost, Arbeiten a. d. Reichsgesundheitsamt **52**, H. 1 (1920).



# Aromatische Kohlenwasserstoffe, Phenole, Aromatische Säuren, Aromatische Alkohole, Aldehyde, Ketone, Chinone, Nitroverbindungen.

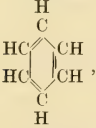
Von

A. Ellinger, Frankfurt a. M.

(Abgeschlossen im Oktober 1919.)

## A. Kohlenwasserstoffe.

### I. Benzol.

**Chemie.** Das Benzol,  $C_6H_6$ , , ist eine wasserhelle Flüssigkeit

von charakteristischem Geruch, die zwischen  $80$  und  $81^\circ$  siedet, unter  $0^\circ$  zu rhombischen Prismen erstarrt und bei  $+5,4^\circ$  schmilzt.  $1000$  ccm Wasser lösen  $0,82$  ccm Benzol, die Löslichkeit im Serum ist größer, bei  $15^\circ$   $0,6\%$  (Moore und Roaf<sup>1</sup>). Es wird im großen aus dem Steinkohlenteer in Gasanstalten oder Kokereien gewonnen, indem das zuerst bei der Destillation übergehende Leichtöl durch Schütteln mit Natronlauge von Phenolen, dann durch Schütteln mit Schwefelsäure von basischen Produkten gereinigt und wiederholt fraktioniert wird. Durch Waschen mit konzentrierter Schwefelsäure werden aus den Rohbenzolen ungesättigte Kohlenwasserstoffe (Hexen, Cyclopentadien, Di- und Tetrahydrobenzol<sup>2</sup>), die Brom addieren, sowie Thiophen entfernt; die anhaftende Schwefelsäure wird durch Waschen mit Wasser und verdünnter Lauge beseitigt und das Benzol durch abermalige Rektifikation oder Ausfrierenlassen gereinigt.

Benzol findet technische Verwendung zur Darstellung einer Reihe von organischen Präparaten, die in der Farbstoff-, Sprengstoff-, Parfümerie- und pharmazeutischen Industrie gebraucht werden, namentlich des Nitrobenzols. Es wird als Lösungsmittel in der Knochenfett-, Montanwachs-, Kautschuk-, Linoleum-, Celluloid- und Lackindustrie, zur Carburierung von Leucht- und Wassergas, ferner zur Erhöhung der Leuchtkraft und Heizkraft des technischen Spiritus und als Denaturierungsmittel für Motorenspiritrus verwendet. Es dient endlich als Entfettungsmittel und Fleckenwasser sowie als Betriebsstoff für Motoren statt des Benzins.

<sup>1</sup>) B. Moore u. E. Roaf, Proc. Roy. Soc. **77**, 86 (1904). Zit. nach Abderhalden, Biochem. Handlex. I. **1**, 159.

<sup>2</sup>) Genaueres über Benzolfabrikation s. bei K. B. Lehmann, Archiv f. Hygiene **74**, 1 (1911).

**Allgemeines Wirkungsbild und Sektionsbefunde.** Auf Mikroorganismen wirkt Benzol nach Chassevant<sup>1)</sup> entwicklungshemmend. Nach Zusatz von 2 ccm Benzol zu Bouillonkulturen von *Bac. coli communis*, *Bac. subtilis*, Diphtherie- und Milzbrandbacillen vermehrten sich die Bakterien innerhalb 24 Stunden nicht und wuchsen auch auf Gelatine übergeimpft nicht. Dagegen wurden die Keime von *Staphylococcus aureus* und den oben genannten Bakterien, die, auf Flanell angetrocknet, eine halbe Stunde in Benzol gebracht waren, nicht abgetötet.

Nach Kunkel<sup>2)</sup> wirkt Benzol vernichtend auf Krätzmilben und Trichinen, und Nocht und Halberkann<sup>3)</sup> erwähnen es unter den brauchbaren Mitteln zur Läusebekämpfung.

Beim Frosch (*Rana temporaria*) gestaltet sich das Vergiftungsbild nach Baglioni<sup>4)</sup> wie folgt: Durch Injektion von 0,05 ccm Benzol in den Rückenlymphsack wird das Tier in wenigen Minuten bis zur vollständigen Reaktionslosigkeit gelähmt. Dann beginnt die Lähmung in einen Zustand erhöhter Erregbarkeit überzugehen: eigenartige Bewegungen der Beine und des Körpers vom Charakter klonischer Zuckungen lassen sich reflektorisch hervorrufen oder treten manchmal spontan auf. Die Tiere erholen sich gewöhnlich nicht wieder, sondern sterben im Zustand erhöhter Erregbarkeit und erheblicher Erschöpfung.

Nach viertelstündigem Aufenthalt in 200 ccm Wasser, dem 0,6 ccm Benzol zugesetzt sind, tritt vollständige Lähmung ein. Nimmt man den Frosch dann aus der Flüssigkeit und spült ihn mit Wasser ab, so treten die klonischen Zuckungen, die den Phenolkrämpfen gleichen, deutlicher auf. Auch das von Baglioni beschriebene Phänomen der „Katzenstimme“ (s. S. 30) ist vorhanden. Die Erschöpfung fehlt bei dieser Versuchsanordnung, nach 12 Stunden ist der Frosch wieder normal.

Das Vergiftungsbild beim Warmblüter schildert Bénech<sup>5)</sup> nach Versuchen unter Morats Leitung an Meerschweinchen, Kaninchen und Hunden wie folgt: Nach intravenöser Injektion von  $\frac{1}{4}$ —1 ccm, je nach Größe des Tieres, beobachtet man zunächst ein schnell vorübergehendes Erregungsstadium: Zittern in allen Gliedern; die Muskeln vibrieren unter dem darauf gehaltenen Finger. Das Tier fällt nieder, Krämpfe treten in den vorderen und hinteren Extremitäten auf, und es werden koordinierte Lauf- oder Schwimmbewegungen ausgeführt. Die Gesichts-, Lippen-, Augen- und Nackenmuskeln nehmen an den Bewegungen teil, das Tier scheint von einer Paralysis agitans befallen. Die Atmung ist stark beschleunigt. Nach einigen Minuten tritt auf die tödliche Dosis Betäubung ein, die Krämpfe hören auf, Atmung und Herzschlag werden noch weiter beschleunigt und stehen dann plötzlich still. Bei nicht tödlichen Gaben werden die Krämpfe allmählich schwächer, sie treten anfallsweise auf; das Tier hebt den Kopf und kann sich wieder aufrichten, die Hinterhand bleibt länger unter dem Einfluß des Giftes als die Vorderhand. Die ersten Schritte des Tieres sind noch unsicher, es führt eine Art spanischen Tritts aus, dann tritt vollständige Erholung ein, und nur etwas Abgeschlagenheit bleibt zurück.

<sup>1)</sup> A. Chassevant, Arch. de pharmacodyn. 2, 235 (1896).

<sup>2)</sup> A. J. Kunkel, Handbuch d. Toxikologie. Jena 1899, S. 522.

<sup>3)</sup> B. Nocht u. J. Halberkann, Münch. med. Wochenschr. 62, 626 (1915).

<sup>4)</sup> S. Baglioni, Zeitschr. f. allgem. Physiol. 3, 319 (1904). Derselbe, Centralbl. f. Physiol. 14, 97 (1900).

<sup>5)</sup> Bénech, Rec. de mémoires de médecine, de chirurgie et de pharmacie militaires III. Sér. 35, 81 (1897).

Die Autopsie ergibt Kongestion und vereinzelte Blutaustritte in den Lungen und starke Blutanschoppung im ganzen venösen System, namentlich im Mesenterialgebiet. Zuweilen findet man Blutungen, die fleckweise im Intestinaltrakt auftreten, ausnahmsweise auch Nieren- und Darmblutungen. Das linke Herz wird in Systole fast blutleer gefunden, das rechte ausgedehnt und stark mit dunklem Blut angefüllt. Auch das Gehirn zeigt starke Blutfüllung und zuweilen Blutungen.

Nach wiederholten Einspritzungen großer Benzoldosen in Olivenöl unter die Haut fand Pappenheim<sup>1)</sup> neben Veränderungen am blutbildenden Apparat, von denen noch die Rede sein wird, meist erhebliche Veränderungen am Leberparenchym, Nekrobiosen in der Nierenrinde und Glomerulitis (Kernreichtum und Hyperämie der Glomerulusschlingen) mit Exsudat im Kapselraum.

Der Blutdruck in den Arterien ist nach einer vorübergehenden Erholung während des Excitationsstadiums erniedrigt, während er in den Venen steigt. Die Blutdrucksenkung ist zentral bedingt. Auf Sympathicusreizung verengern sich die Gefäße. Die erwähnte Beschleunigung des Herzschlags beruht nicht auf einer Vaguslähmung. Auf Vagusreizung ist auch beim mit Benzol vergifteten Kaninchen Herzstillstand zu erzielen. Die Schlagfrequenz des ausgeschnittenen Froschherzens steigt in einer Benzolatmosphäre von 48 auf 100 pro Minute. Am durchbluteten Schildkrötenherz wächst auf Benzolzusatz ebenfalls die Pulszahl, und der intrakardiale Druck steigt ein wenig an.

Zum Verständnis der Krampferscheinungen hat Bénech folgendes festgestellt: Muskeln und motorische Nerven behalten ihre Erregbarkeit bis zum Tode. Nach Durchschneidung des Ischiadicus bleiben die Krämpfe in dem entsprechenden Gliede aus. Wird das Dorsalmark durchtrennt, so treten die Krämpfe nur in den vorderen Extremitäten auf; nach Durchtrennung der Medulla oblongata bleiben sie bei künstlicher Atmung ganz aus. Nach Abtragung der Hemisphären und des Kleinhirns unter Schonung der Pedunculi ist die Krampfwirkung erhalten. Chloralhydrat unterdrückt die Krämpfe, aber nicht die tödliche Wirkung des Benzols. Die Tiere sterben nach einigen Stunden, nachdem sie sich scheinbar schon von der Vergiftung erholt haben. Appliziert man auf das Rückenmark absteigende galvanische Ströme, so werden die Krämpfe nicht wie nach Strychnin unterdrückt. Die Gesamtheit dieser Versuche spricht also für eine Reizung des Krampfzentrums.

Die Körpertemperatur sinkt während der Vergiftung beim Hund und Meerschweinchen um mehrere Grade. Chassevant beobachtete z. B. bei Meerschweinchen, die mit Benzoldämpfen gesättigte Luft einatmeten, einen Temperaturabfall bis auf  $28,8^{\circ}$  nach  $2\frac{1}{4}$  Stunden, von dem es sich bis zum nächsten Tag vollständig erholt hatte, und nach subcutaner Injektion von 1 ccm Benzol fiel die Temperatur um  $6,2^{\circ}$  nach 1 Stunde 10 Minuten, blieb etwa  $3\frac{1}{2}$  Stunden so niedrig, um dann allmählich wieder zur Norm anzusteigen.

Die Sekretion der Speicheldrüsen und der Drüsen des Intestinaltrakts ist vermehrt.

Beim Meerschweinchen soll im Harn Zucker auftreten, beim Kaninchen und Hunde nicht.

Das Vergiftungsbild ist im wesentlichen das gleiche, wenn man statt der intravenösen Injektion die Tiere in eine Atmosphäre bringt, die Benzoldämpfe enthält (Bénech, Lehmann und Schüler), oder wenn man Benzol subcutan, am besten in der doppelten Menge Öl gelöst (Chassevant), injiziert. Eine

<sup>1)</sup> A. Pappenheim, Zeitschr. f. experim. Pathol. u. Ther. **15**, 39 (1914).



direkte Wirkung auf das Blut durch Auflösung von Blutkörperchen, die man *in vitro* bei größerem Benzolzusatz beobachten kann, scheint also bei der intravenösen Injektion der oben angeführten Mengen sich nicht bemerklich zu machen. Auch durch Benzolumschläge kann man Tiere, selbst die nach Lehmann und Rambousek gegen Benzoleinatmung wenig empfindlichen Kaninchen tödlich vergiften (Santesson).

Sowohl bei der cutanen Applikation wie bei der subcutanen Injektion unverdünnten Benzols treten lokale Reizwirkungen auf; Rötung, Kongestion, Ödem und selbst Absceßbildung an der Injektionsstelle wurden beobachtet (Chassevant). Auch die beim Einatmen von Benzoldämpfen bei Tieren auftretenden leichten Symptome von Unruhe und Aufregung führt Lehmann zum Teil auf die brennende Empfindung in der Nase, den Augen und den Schleimhäuten des Respirationstraktus zurück, die auch von Menschen in einer Benzolatmosphäre zugleich mit einem Wärmegefühl in der Haut empfunden wird.

Über die Erscheinungen, die eine akute Benzolvergiftung beim Menschen hervorruft, läßt sich wenig Sicheres mitteilen. Lehmann und sein Schüler Gundermann verweilten in einem Raume, der im Liter Luft 10 mg Benzol enthielt, 20 Minuten lang. Nach wenigen Minuten trat neben leichten Reizerscheinungen in den Atmungsorganen eine schwer zu beschreibende Hirnwirkung auf: ein Zustand von Gleichgültigkeit oder leichter Benommenheit ohne Kopfweg oder ausgesprochenes Schwindelgefühl, der noch etwa  $\frac{1}{4}$  Stunde nach Verlassen des Raumes andauerte. Bei einer Konzentration von 16 mg Benzol im Liter Luft stellten sich nach 15 Minuten stärkere lokale Reizerscheinungen, Hitzegefühl und Schwindel ein. Es würden nach Lehmann also wohl 20 bis 30 mg pro Liter wie bei Hund und Katze ausreichend sein, um in mehreren Stunden ein Umsinken hervorzurufen.

Die wenigen Fälle bekannt gewordener akuter Benzolvergiftungen mit tödlichem Ausgang, die Lehmann, Lewin<sup>1)</sup>, Rambousek<sup>2)</sup> und Heffter<sup>3)</sup> zusammengestellt haben, ermöglichen es nicht, ein einheitliches Bild der klinischen Erscheinungen und Sektionsbefunde zu konstruieren. Im Vordergrund steht jedenfalls der schnelle Eintritt völliger Bewußtlosigkeit bei den Benzolvergifteten. Größere oder kleinere Blutaustritte werden an der Leiche bald gefunden, bald vermißt, und ähnliches gilt von der Auflösung roter Blutkörperchen und ihren Folgeerscheinungen. Sänger<sup>4)</sup> hat als Folge der Einatmung von Benzoldämpfen die Symptome einer umschriebenen Myelitis mit spastischer Parese beschrieben, die in Besserung übergingen.

Über die Benzolmengen, die bei der Einatmung giftig wirken, liegen zahlreiche exakte Bestimmungen von Lehmann und seinen Schülern und mehrere Angaben von Rambousek vor, die zu ähnlichen Resultaten führten. Bei einem Benzolgehalt von 26,4 mg pro Liter Luft fielen Katzen nach 6 Stunden, bei 171,4 mg im Liter nach 35 Minuten in leichte Narkose. Diese hohe Dosis tötete das Versuchstier nach 1 Stunde 8 Minuten. Hunde sind ungefähr ebenso empfindlich, Kaninchen resistenter. Die tödliche Dosis läßt sich nicht mit Bestimmtheit angeben, weil namentlich Katzen relativ häufig sofort oder nach 1—2 Stunden anscheinend durch Atemlähmung getötet wurden durch Benzolkonzentrationen, deren Einatmung von anderen Tieren viele Stunden lang ertragen

<sup>1)</sup> L. Lewin, Münch. med. Wochenschr. **54**, 2377 (1907).

<sup>2)</sup> J. Rambousek, Concordia (1910), S. 448.

<sup>3)</sup> A. Heffter, Deutsche med. Wochenschr. **41**, 182 (1915).

<sup>4)</sup> Sänger, Münch. med. Wochenschr. **61**, 385 (1914).

wurde (z. B. 61,8 mg Reinbenzol, 23,2 mg Rohbenzol, 59,8 mg Handelsbenzol). Bei Meerschweinchen treten nach subcutaner Injektion von 3 ccm pro Kilogramm Tier, nach intraperitonealer Einspritzung von 0,73 ccm Krämpfe und Temperaturabfall ein [Chassevant und Garnier<sup>1)</sup>]; eine solche Dose kann schon tödlich wirken.

Beim Menschen werden nach Lewin<sup>2)</sup> 8 g verschlucktes Benzol vertragen, 9–12 g rufen Erbrechen, Bewußtlosigkeit und nach 4 Stunden Delirium hervor. 30 g töteten eine 26jährige Frau [Kelynack<sup>3)</sup>]. Beim Einatmen kann wie in den Katzenversuchen auch beim Menschen der Tod sofort eintreten. Erkrankungen des Herzens und der Gefäße dürften die Empfindlichkeit gegen Benzol stark erhöhen (Chassevant, Lewin).

**Aufnahme, Ausscheidung und Verteilung und Umwandlungsprodukte.** Von dem eingeatmeten Benzol wird ein bei verschiedenen Tieren wechselnder Anteil unverändert durch die Lungen ausgeschieden. Menschen absorbieren 80–85%, Kaninchen 37–54,5% des eingeatmeten Benzols in der ersten halben Stunde. Bei längerer Einatmung geht die Absorptionsgröße des Kaninchens mehr oder weniger herab und bleibt in mehrstündigen Versuchen annähernd konstant. Sie ist aber individuell verschieden, beträgt meist zwischen 30 und 40%, sinkt in einem Falle aber auf 10–16% des eingeatmeten Benzols. Nach Abstellen des Benzoldampfes wird noch stundenlang unverändertes Benzol ausgeschieden, im Maximum 40–45% des im Körper zurückgebliebenen [Lehmann mit Gundermann, Stöhr und Kleiner<sup>4)</sup>]. Bestimmungen von Benzol in Organen von Tieren, die Benzoldämpfe eingeatmet oder Benzol per os aufgenommen hatten, hat Joachimoglu<sup>5)</sup> angestellt. Er hat die von Lehmann benutzte Methode der Überführung von Benzol in Dinitrobenzol und Wägung des gebildeten Nitrierungsproduktes verfeinert und fand so in Kontrollversuchen, denen Benzolwasser zugesetzt war, 55–60% des zugesetzten Benzols wieder. Wie Joachimoglu selbst bemerkt, kann bei seinem Verfahren in den Organen enthaltenes Phenol, das zu Pikrinsäure nitriert wird, das aus dem Benzol gewonnene Dinitrobenzol verunreinigen. Mit diesen Einschränkungen sind also die Resultate Joachimoglus über Benzolverteilung in den Organen zu bewerten. Bei Katzen, die durch Einatmung von Benzol (etwa 60 mg im Liter Luft) tödlich vergiftet wurden, enthielten 100 g Leber 23–28 mg, Gehirn 64–79 mg, Blut 11–13 mg Benzol, bei einem per os vergifteten Kaninchen 100 g Leber 13,2 mg, Gehirn 31,1 mg. Das Gehirn und das in einem weiteren Fall untersuchte Rückenmark scheinen demnach Benzol besonders reichlich aufzunehmen.

Ein erheblicher Teil des per os oder subcutan einverleibten Benzols wird zu Phenol, Brenzkatechin und Hydrochinon oxydiert und, an Schwefelsäure oder Glykuronsäure gepaart, im Harn ausgeschieden [Schulzen und Naunyn<sup>6)</sup>, Nencki und Giacosa<sup>7)</sup>, Schmiedeberg<sup>8)</sup>]. Die verschieden große Absorption dürfte nach Lehmann damit zusammenhängen, daß einzelne Tiere sich leichter mit Benzol sättigen als andere, weil sie es in geringerem Maße weiteroxydieren und ausscheiden. Denn auch die Größe der Oxydation — wenigstens

<sup>1)</sup> A. Chassevant et M. Garnier, *Compt. Rend. Soc. Biol.* **55**, 1255 (1903).

<sup>2)</sup> L. Lewin, *Lehrbuch d. Toxikologie*, I. Aufl., S. 204.

<sup>3)</sup> Kelynack, *Gaz. médic. de Paris* **1893**, 541; cit. n. Lehmann.

<sup>4)</sup> K. B. Lehmann, *Archiv f. Hygiene* **72**, 307 (1900).

<sup>5)</sup> G. Joachimoglu, *Biochem. Zeitschr.* **70**, 93 (1915).

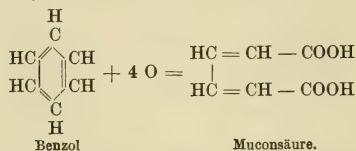
<sup>6)</sup> Naunyn u. Schulzen, Reichert u. Du Bois-Reymonds, *Archiv f. Physiol.* **349** (1867).

<sup>7)</sup> M. Nencki u. P. Giacosa, *Zeitschr. f. physiol. Chemie* **4**, 325 (1880).

<sup>8)</sup> O. Schmiedeberg, *Archiv f. experim. Pathol. u. Pharmakel.* **14**, 975 (1881).

zu Phenol — ist nach Nencki und Sieber<sup>1)</sup> individuell verschieden, beim gleichen Individuum aber während langer Zeiträume konstant. Hunde bilden aus gleichen Mengen Benzol weniger Phenol als Menschen und Kaninchen. Diese oxydieren nach Eingabe von 1 g Benzol  $\frac{1}{4}$ — $\frac{1}{3}$  zu Phenol. Ungefähr ebenso hoch schätzen Nencki und Sieber die Ausscheidung der Dioxybenzole. Hunde oxydieren nach Eingabe von 1—2 g Benzol kaum  $\frac{1}{7}$  zu Phenol mit großen individuellen Schwankungen. Menschen scheiden nach 2 g Benzol 0,6—0,9 g Phenol aus. Die individuellen Schwankungen sind geringer. Die Menge des aus Benzol gebildeten Phenols ist von Nencki und Sieber als Maß für die physiologische Oxydation benutzt worden. Sie wurde unter dem Einfluß der Phosphorvergiftung und der Narkose durch Äther, Chloroform und Chloralhydrat bei Tieren und bei einem an Leukämie kranken Menschen stark erniedrigt gefunden. Eine interessante Ergänzung findet der Befund von Nencki und Sieber am Leukämiker in Beobachtungen von Boruttan und Stadelmann<sup>2)</sup>. Sie fanden bei zwei Leukämikern, die lange Zeit Benzol zu therapeutischen Zwecken erhielten (s. u.), daß die Oxydation des Benzols zu Phenol von knapp 20 auf über 50%, bzw. von 25% auf fast 50% anstieg zu einer Zeit, als nach dem Blutbild und dem klinischen Befund sich die Leukämie wesentlich gebessert hatte.

Ein weiterer Anteil des Benzols wird nach Jaffe<sup>3)</sup> von Hunden und Kaninchen zu Muconsäure oxydiert:



Die Menge der aus dem Harn isolierten Muconsäure betrug nur 0,3% des verfütterten Benzols. Da aber von injizierter Muconsäure nur etwa 1% vom Kaninchen unverändert ausgeschieden wird, kann man unter Zugrundelegung dieses Verhältnisses die Menge der im Stoffwechsel aus Benzol gebildeten Muconsäure auf etwa 25—30% des resorbierten Benzols berechnen. Auch aus menschlichem Harn ist nach täglicher Einnahme von 3—5 g Benzol Muconsäure in einer Ausbeute von 0,11% des genommenen Benzols isoliert worden [Fuchs und v. Soós<sup>4)</sup>]. Da ein Teil des Benzols im Organismus in Phenol verwandelt wird, ist begreiflicherweise schon früh die Frage aufgetaucht, ob nicht die Vergiftungserscheinungen zum Teil auf Rechnung des gebildeten Phenols zu setzen seien. Die motorischen Reizerscheinungen, die nach Benzol auftreten, erinnern in der Tat stark an die nach Phenol beobachteten (s. weiter unten bei Phenol), wenn auch Ramboisek hervorhebt, daß die Zuckungen nicht so „kleinschlägig (fibrillär)“ seien, sondern sich mehr stoßweise über ganze Muskelgebiete erstrecken. Namentlich die Erscheinungen beim Frosche (Baglioni), daß die klonischen Zuckungen erst in einem zweiten Stadium nach vorausgegangener Lähmung auftreten, scheinen für die Superposition einer erregenden Phenolwirkung auf die lähmende Wirkung des Benzols zu sprechen. Man braucht dabei durchaus nicht mit Baglioni anzunehmen, daß das Benzol seine läh-

<sup>1)</sup> M. Nencki u. N. Sieber, Pflügers Archiv **31**, 319 (1883).

<sup>2)</sup> H. Boruttan u. E. Stadelmann, Biochem. Zeitschr. **61**, 372 (1914).

<sup>3)</sup> M. Jaffe, Zeitschr. f. physiol. Chemie **62**, 58 (1909).

<sup>4)</sup> D. Fuchs u. A. v. Soós, Zeitschr. f. physiol. Chemie **98**, 11 (1916).



mende Wirkung deshalb ausübt, weil es den zu seiner Oxydation nötigen Sauerstoff den Zellen entzieht, vielmehr läßt sich die narkotische Wirkung des Benzols nach der Meyer-Overtonschen Theorie der Narkose durchaus ebenso befriedigend erklären wie die anderer lipoidlöslicher, indifferenter Narcotica. Aber die Erklärung, daß die Reizwirkungen des Benzols ausschließlich in sekundär entstandenem Phenol zu suchen seien, stößt doch auf Schwierigkeiten. Toluol und höhere Homologe des Benzols nämlich üben, wenn auch langsamer und schwächer, gleichartige Wirkungen gerade beim Frosch aus. Hier ist aber die Annahme, die Baglioni wohl auf Angaben von Curci<sup>1)</sup> hin macht, daß Toluol zu Kresol oxydiert werde, nicht durch Isolierung der entsprechenden Stoffwechselprodukte gestützt, und Filippi<sup>2)</sup> hat in besonders darauf gerichteten Versuchen vergeblich auf Phenole oder aromatische Oxsäuren gefahndet, die aus den Benzolhomologen entstehen sollten. Es tritt nach Toluol weder Kresolschwefelsäure [Baumann und Herter<sup>3)</sup>], noch gepaarte Glykuronsäure (Schmiedeberg) im Harn (von Hunden) auf. Der aus Toluol durch Oxydation entstehenden Benzoesäure aber können die motorischen Reizwirkungen kaum zugeschrieben werden. Es muß also bisher als unentschieden gelten, ob nicht auch die erregenden Wirkungen dem Benzol als solchem zukommen.

**Subakute und chronische Vergiftung.** Über chronische Benzolvergiftung liegen bisher nur wenige Tierversuche und spärliche Erfahrungen beim Menschen vor.

Zwei Hunde, die 23 bzw. 35 Tage täglich 5—9 Stunden lang 6—11 mg Benzol pro Liter Luft einatmeten, zeigten keine Störungen des Wohlbefindens und nahmen um etwa  $\frac{1}{3}$  ihres Körpergewichts zu. Von 6 Kaninchen ging unter ähnlichen Bedingungen nur eines nach 12 Tagen vielleicht an der Benzolzufuhr zugrunde. Dagegen starben von 11 Katzen neun nach Dosen von 5—10 mg pro Liter Luft nach 3 Stunden bis 9 Tagen, gewöhnlich am 3. bis 6. Tage.

Die Sektion dieser Tiere gab wenig charakteristische Befunde. Regelmäßig fand sich eine Affektion der Lunge. Die Luftröhre ist blutreich, die Lunge blutreich, ödematös, da und dort mit einzelnen Blutungen, der Rand meist etwas emphysematisch. Bei mehreren Tieren waren Zeichen bakterieller Erkrankungen der Lunge daneben vorhanden. Die Leber war bei der Mehrzahl der Tiere normal, das Herz fettreich. Die Blutuntersuchung ergab keine typischen Befunde (Lehmann mit Gundermann und Ling).

Eine eingehende Untersuchung über die Wirkung wiederholter Benzolinjektionen auf das Blut und die blutbildenden Organe von Kaninchen hat Selling<sup>4)</sup> im Anschluß an die in John Hopkins' Hospital beobachteten Fälle (s. u.) angestellt, nachdem Santesson bei chronischer Benzolvergiftung von Fabrikarbeiterinnen von einer auffälligen Verminderung der weißen Blutzellen berichtet hatte, und Langlois und Desbouis<sup>5)</sup> bei Kaninchen, Meerschweinchen, Tauben und jungen Hunden vorübergehende Zunahme der Erythrocyten und geringe Verminderung der Leukocyten im Tierversuch nach Benzoleinatmung gefunden hatten. Nach 5—10 Injektionen von je 2 ccm Benzol täglich gingen etwa 2 kg schwere Kaninchen 2—5 Tage nach der letzten Injektion zugrunde. Die Zahl der Leukocyten fiel von durchschnittlich 6000 im Kubik-

<sup>1)</sup> Curci, *Annali di farmacol.* **13**, 209 (1891) u. **16**, Juliheft S. 3 (1892); zit. n. Filippi.

<sup>2)</sup> E. Filippi, *Archivio di farmacol. speriment.* **18**, 178 (1914).

<sup>3)</sup> E. Baumann u. Herter, *Zeitschr. f. physiol. Chemie* **1**, 265 (1877/78).

<sup>4)</sup> L. Selling, *Ziegler's Beiträge z. pathol. Anat.* **51**, 576 (1911).

<sup>5)</sup> J. P. Langlois et G. Desbouis, *Journ. de physiol. et de pathol. gén.* **9**, 253 (1907).

zentimeter auf 40—220. Mit den weißen Blutzellen werden zugleich die Parenchymzellen der hämatopoetischen Organe zerstört. Das myeloide Gewebe wird stärker geschädigt als das lymphadenoide, dementsprechend werden die polynucleären Zellen des zirkulierenden Blutes stärker betroffen als die Lymphocyten. Das erythroblastische Gewebe des Knochenmarks wird zerstört, wogegen die zirkulierenden Erythrocyten relativ wenig geschädigt werden. Das ganze myeloide und lymphadenoide Gewebe kann völlig aplastisch gemacht werden. 3—4 Tage nach Beendigung der Injektionen können regenerative Veränderungen eintreten, die in 10—21 Tagen zu vollständiger Regeneration der blutbildenden Organe führen. Bei der vollständigen Aplasie des Marks verschwinden auch die polynucleären amphophilen Zellen, die sich widerstandsfähiger als die großen Lymphocyten, Myelocyten, Erythroblasten und Riesenzellen erweisen; neben den fixen Gewebszellen sind nur noch die kleinen Lymphocyten und Polyblasten vorhanden.

Pappenheim<sup>1)</sup>, der meist Kaninchen mit etwas größeren Benzoldosen, aber kürzer, vergiftete, bestätigte für das Blutbild im wesentlichen die Resultate Sellings und fand außerdem nach kleinen Dosen (1—2 ccm) eine Hyperleukocytose durch Vermehrung der polynucleären Spezialleukocyten. Am blutbildenden Apparat fand er neben der Atrophie des Knochenmarks die Lymphknoten unverändert oder im Zustand schwacher Reizung, in der Milz Bilder vom Übergang lymphoider Zellen ins Blut und vereinzelt ebenso wie in der Leber eine Anschoppung granulierter Blutleukocyten. Danach schwinden die Leukocyten aus dem Blut, teils durch behinderte Nachbildung aus dem Knochenmark, teils durch Ansammlung in den inneren Organen, während die Lymphocyten nicht zerstört und von Milz und Lymphknötchen nachgeliefert werden. Daß bei den Tieren mit starker Leukopenie schwere Nierenschädigungen gefunden wurden, ist bereits erwähnt.

Exstirpation der Milz ändert nichts am Blutbild [Weißkötter, Schwarz und Steensland<sup>2)</sup>].

Die Gerinnungszeit des Blutes ist nach Duke<sup>3)</sup> gelegentlich verlängert bei gleichzeitiger starker Verminderung der Blutplättchen. Das im Blute zirkulierende Prothrombin, dessen Bildung zum mindesten bis zu einem gewissen Grade von der Tätigkeit des Knochenmarkes abhängt, ist erheblich in seiner Menge vermindert [Hurwitz und Drinker<sup>4)</sup>].

Auch die Auslösung des anaphylaktischen Shocks bei aktiv präparierten Meerschweinchen wird durch Benzolzufuhr beeinflusst im Sinne einer gesteigerten Empfindlichkeit durch kleine, einer herabgesetzten durch größere Benzoldosen [Schiff<sup>5)</sup>].

Beim Menschen sind chronische Benzolvergiftungen nach der von Lehmann<sup>6)</sup> gegebenen Literaturübersicht und nach seinen persönlichen Erfahrungen in den in Betracht kommenden Fabrikbetrieben selten.

Lewin (l. c.) erwähnt die Krankengeschichte eines Arbeiters, der täglich Benzol destillierte und alle paar Tage den Destillationsapparat reinigen mußte. Nach vierjähriger Tätigkeit wurde der Arbeiter „sonderbar“, bekam Krampf-

<sup>1)</sup> A. Pappenheim, Zeitschr. f. experim. Pathol. u. Ther. **15**, 39 (1914).

<sup>2)</sup> H. G. Weißkötter, S. C. Schwarz u. H. S. Steensland, Journ. of med. research **33**, 127 (1915); zit. n. Malys Jahresbericht **45**, 425.

<sup>3)</sup> Duke, zit. nach Hurwitz u. Drinker.

<sup>4)</sup> S. H. Hurwitz and C. K. Drinker, Journ. of exper. med. **21**, 401 (1915).

<sup>5)</sup> F. Schiff, Zeitschr. f. Immunitätsforschung **23**, 61 (1914).

<sup>6)</sup> K. B. Lehmann, Archiv f. Hygiene **74**, 46 (1911).

zustände und zeigte nach einer besonders starken Einwirkung Koma, Aufhebung aller Reflexe, halbseitige Lähmungen, später Delirien u. a. m. Nach seiner Wiederherstellung wurde er im Betrieb nach 6 Tagen rückfällig.

Sehr schwer erkrankten nach Santesson<sup>1)</sup> zwölf junge Mädchen, die in einer Fahrradreifenfabrik in Upsala eine Woche bis vier Monate täglich 12—17 Stunden beschäftigt waren. Die Arbeiterinnen, von denen vier starben, kamen mit der Kautschuklösung in Benzol nicht in direkte Berührung, aber die Luft enthielt viel Benzoldampf. Die Symptome begannen mit Heiserkeit und Excitation, bei anderen gleich mit Kopfweh, Schwindel, Müdigkeit und Blässe. Das Hauptsymptom waren zerstreute kleine Blutungen über den ganzen Körper, zum Teil an einzelnen Stellen größere Blutungen, namentlich Bluterbrechen und Uterinblutungen. Die Zahl der Erythrocyten und der Hämoglobingehalt war stets vermindert, die Zahl der Leukocyten stark reduziert. Die Sektionen ergaben fettige Degenerationen in den Gefäßendothelien, ferner im Herzfleisch, Nieren, Leber und Uterusdrüsen.

Die männlichen Arbeiter derselben Fabrik blieben von schweren Erkrankungen angeblich verschont.

Endlich beobachtete Selling unter Barker<sup>2)</sup> drei Vergiftungen, darunter zwei tödliche, von drei zehnjährigen Mädchen, die in einer Zinnbüchsenfabrik mit Herstellung einer Lösung von Kautschuk und anderen Stoffen in Benzol beschäftigt waren. Die Hauptsymptome waren Purpura haemorrhagica mit typischen Hauterscheinungen, Blutungen aus den Schleimhäuten und der Netzhaut. Die Zahl der Leukocyten war auf einige Hundert, selbst auf 140 pro Kubikzentimeter gesunken, die polymorphnucleären relativ vermehrt. Die Erythrocytenzahl betrug vor dem Tode 640 000 bzw. 1 150 000, der Hämoglobingehalt 8 und 15%. Das Aussehen der roten Blutzellen war wenig verändert, Blutplättchen spärlich vorhanden, regenerative Formen fehlten. In den letzten Tagen trat hohes Fieber, rascher Puls und Benommenheit auf.

Die Vergiftungsfälle von Santesson und Selling und die Beobachtungen von Selling an Kaninchen stimmen in so vielen Punkten überein, daß die Möglichkeit einer chronischen Benzolvergiftung jedenfalls zugegeben werden muß.

Auf Grund der Beobachtungen, daß das Benzol eine so mächtige Wirkung auf die weißen Blutzellen ausübt, ist es im Jahre 1912 von A. v. Korányi<sup>3)</sup> und G. Királyfi<sup>4)</sup> als Mittel gegen Leukämie empfohlen worden. Schon aber haben sich gegen diese therapeutische Verwendung warnende Stimmen erhoben [Sohn<sup>5)</sup>, Pappenheim<sup>6)</sup>, Neumann<sup>7)</sup>, Spiegler<sup>8)</sup>], die u. a. die schädigende Wirkung des Benzols auf Leber und Nieren, Veränderungen im Stoffwechsel, wie Vermehrung des Neutralschwefels und die individuell verschiedene Reaktion auf Benzol hervorhoben. Királyfi<sup>9)</sup> selbst hat deshalb später auf die zuweilen zu weit gehenden Nachwirkungen des Benzols (Leukopenie, Neigung zu Blutungen) hingewiesen.

<sup>1)</sup> C. G. Santesson, Archiv f. Hygiene **31**, 336 (1897).

<sup>2)</sup> L. Selling, Bull. of the Johns Hopkins' Hospital **21** (1910); zit. n. Selling, Ziegler's Beiträge I. c.

<sup>3)</sup> A. v. Korányi, Berliner klin. Wochenschr. (1912), Nr. 29.

<sup>4)</sup> G. Királyfi, Wiener klin. Wochenschr. **25**, 1311 (1912).

<sup>5)</sup> J. Sohn, Wiener klin. Wochenschr. **26** 573 (1913).

<sup>6)</sup> A. Pappenheim, Wiener klin. Wochenschr. **26**, 48 (1913).

<sup>7)</sup> W. Neumann, Deutsche med. Wochenschr. **41**, 394 (1914).

<sup>8)</sup> F. Spiegler, Wiener klin. Wochenschr. **27**, 458 (1914); dort Lit.

<sup>9)</sup> G. Királyfi, Wiener klin. Wochenschr. **26**, 1311 (1913).



Auffallend ist, daß trotz der starken Leukopenie Sohn (l. c.) keine Vermehrung der Harnsäure im Harn fand, während nach Regehly<sup>1)</sup> bei Kaninchen die Purinausscheidung deutlich vermehrt und die Allantoinausscheidung gegen die Normaltage gesteigert ist und auch beim Hunde Allantoin vermehrt ausgeschieden wird.

## II. Homologe mit einem Alkoholradikal in der Seitenkette.

Das Toluol,  $C_6H_5CH_3$ , das wie das Benzol aus dem Steinkohlenteer durch fraktionierte Destillation gewonnen und nach ähnlichem Verfahren durch Waschungen von Beimengungen getrennt wird, siedet bei  $110^\circ$  und ist bei  $-28^\circ$  noch flüssig. Es findet sich im Rohbenzol und selbst noch im Handelsbenzol in ansehnlicher Menge. So enthält das sog. 90er Handelsbenzol, das an die großen Fabriken der organisch-chemischen Großindustrie kommt, ca. 13% Toluol (Lehmann l. c.). Die etwas größere Giftigkeit des Handelsbenzols gegenüber dem Reinbenzol, welche Lehmann und seine Schüler festgestellt haben, beruht nach deren Ansicht zum Teil auf den Toluolgehalt.

Gegenüber Bakterien wie Hefezellen wirkt Toluol in einem Zusatz von 1% stark antiseptisch [Buchner<sup>2)</sup>], Trockenhefe wird durch Toluol in ihrer Gärwirkung nur wenig, Invertase gar nicht geschädigt [Buchner und Skraup<sup>3)</sup>]. Pepsin, speziell Harnpepsin und andere Fermente werden durch Toluol in ihrer Wirkung gehemmt [Grober<sup>4)</sup>].

Nach Baglioni bewirkt subcutane Injektion von 0,05—0,3 ccm Toluol beim Frosch innerhalb 30' deutliche Lähmung, die allmählich zunimmt; später verschwindet die Lähmung und reflektorische, blitzartige, klonische Zuckungen kommen zum Vorschein. Die Erschöpfung ist immer sehr deutlich, lange Ruhepausen sind nötig, um die Zuckungen wieder hervorzurufen. Der Frosch erholt sich nicht weiter und stirbt in dem Zustand von erhöhter Erregbarkeit und Erschöpfung nach 6—12 Stunden.

Die Wirkung der Einatmung von Toluoldämpfen bei Katzen gestaltete sich in den Versuchen von v. Wojciechowski<sup>5)</sup> (unter Lehmann) sehr ähnlich der der Benzoldämpfe. Die erste Wirkung der Einatmung, das Liegenbleiben der Tiere, tritt etwas später, das Stadium der „leichten“ und „schweren Narkose“ wesentlich früher als beim Benzol ein. Die Zeit bis zum Eintritt dieser Erscheinungen ist um etwa  $\frac{2}{5}$  kürzer als beim Benzol. Die Reizerscheinungen von seiten der Schleimhäute erscheinen stärker, die Zuckungen von Muskeln und einzelnen Muskelgruppen seltener. Die Temperatur wird herabgesetzt. Die Tiere bekamen während und oft auch nach dem Versuch sehr heftige Husten- und Niesanfälle. Auch eine Reizung der Haut, die sich in einer scharlachroten Färbung der unbehaarten Haut bei weißen Tieren äußerte, wurde mehrfach beobachtet. Die Nachwirkung der Narkose dauert länger an als nach Benzol.

Rambousek beobachtete bei seinen Inhalationsversuchen an Kaninchen, Katzen und Hunden nur eine allmählich zunehmende reine Narkose ohne

<sup>1)</sup> W. Regehly, Versuche über die Beeinflussung der Allantoin-Ausscheidung durch Benzol. Inaug.-Diss. (unter Pohl). Breslau 1914.

<sup>2)</sup> E. u. H. Buchner u. M. Hahn, Die Zymasegärung. München u. Berlin 1903, S. 182.

<sup>3)</sup> E. Buchner u. S. Skraup, Biochem. Zeitschr. **82**, 107 u. 134 (1917).

<sup>4)</sup> J. A. Grober, Pflügers Archiv **104**, 109 (1904).

<sup>5)</sup> A. v. Wojciechowski, Studien über die Giftigkeit verschiedener Handelssorten des Benzols in Gasform, Inaug.-Diss. Würzburg 1910.

Zuckungen und Krämpfe, die beim Hunde bei einem Gehalt von 0,034 $\frac{0}{100}$ , bei Katzen und bei Kaninchen bei einem Gehalt von etwa 0,05 $\frac{0}{100}$  sich nach 15' in Taumeln und Paresen äußerte und nach 30' vollständig ausgebildet war. Die Erholung von der Narkose nach dem Herausnehmen der Tiere aus der Toluol-atmosphäre dauerte  $\frac{1}{2}$ —1 Stunde.

Die Befunde von Chassevant über die toxische Dosis des Toluols bei intraperitonealer Injektion an Meerschweinchen zeigen ebenfalls die größere Giftigkeit gegenüber dem Benzol: 0,5 ccm bzw. 0,441 g oder 0,0047 Gramm-moleküle pro Kilogramm Tier bewirkten Zittern und Temperaturabfall gegenüber 0,73 ccm bzw. 0,656 g oder 0,084 Grammolekülen Benzol. Bei dieser Art der Verabreichung zeigen Meerschweinchen und weiße Ratten (Filippi l. c.) auch klonische Zuckungen und Zittern.

Bei Darreichung per os ertrugen mittelgroße Hunde 25 ccm „ohne Nachteil“ (Baumann und Herten), während 6—8 ccm Benzol schon deutliche Vergiftungssymptome hervorriefen.

Das Toluol wird im Organismus des Hundes zu Benzoesäure oxydiert und als Hippursäure ausgeschieden. In welchem Ausmaße diese Oxydation erfolgt, ist nicht systematisch untersucht. Schulzen und Naunyn geben nur an, daß aus dem Morgenurin eines Menschen (200—300 ccm), der an drei aufeinander folgenden Tagen je 3 g Toluol erhalten hatte, jedesmal „1 g und mehr“ Hippursäure gewonnen wurde.

Mit der Einführung von Äthyl bzw. Isopropyl statt des Methyls in den Benzolkern nimmt die Giftwirkung ab, wie aus den Angaben Chassevants über Äthylbenzol,  $C_6H_5C_2H_5$ , und Cumol,  $C_6H_5CH<\begin{smallmatrix} CH_3 \\ CH_3 \end{smallmatrix}$ , in der unten folgenden Tabelle zu ersehen ist. Bei Einatmung von Luft mit 0,06—0,07 $\frac{0}{100}$  Cumol beobachtete Ramboisek keine Vergiftungserscheinungen.

Nencki und Giacosa untersuchten außer den beiden genannten Homologen des Benzols noch das n-Propylbenzol,  $C_6H_5CH_2CH_2CH_3$ , und die drei isomeren Butylderivate: n-Butylbenzol,  $C_6H_5CH_2CH_2CH_2CH_3$ ,  $\alpha$ -Isobutylbenzol,  $C_6H_5CH_2CH<\begin{smallmatrix} CH_3 \\ CH_3 \end{smallmatrix}$ , und  $\beta$ -Isobutylbenzol,  $C_6H_5\cdot CH<\begin{smallmatrix} CH_3 \\ C_2H_5 \end{smallmatrix}$ , hinsichtlich ihres Verhaltens im Stoffwechsel des Hundes. Das 14 kg schwere Tier vertrug von allen genannten Kohlenwasserstoffen 3—4 g täglich gut, 6—10 g verursachten Erbrechen und Durchfälle. Äthyl- und n-Propylbenzol lieferten etwa  $\frac{1}{6}$  der theoretischen Menge Hippursäure. Vermehrte Mengen von gepaarten Schwefelsäuren wurden nach Äthylbenzol nicht ausgeschieden, beim n-Propylbenzol wurde nicht darauf untersucht.

Nach Cumolfütterung wurde weder Hippursäure noch eine andere aromatische Säure im Harn gefunden, dagegen eine geringe Vermehrung der gepaarten Schwefelsäure. Ähnlich verhalten sich die drei Butylbenzole. Was aus den nicht zu Benzoesäure oder Phenolen oxydierten Teilen der verfütterten Kohlenwasserstoffe im Organismus geworden ist, ist von Nencki und Giacosa nicht festgestellt. Für das Äthylbenzol scheint aus Versuchen von Neubauer<sup>1)</sup> hervorzugehen, daß es zum Teil zu Methylphenylcarbinol  $C_6H_5\cdot CH(OH)\cdot CH_3$  oxydiert und an Glykuronsäure gepaart ausgeschieden wird.

<sup>1)</sup> O. Neubauer, Archiv f. experim. Pathol. u. Pharmakol. **46**, 152 (1901).

### III. Benzolhomologe mit mehreren Alkoholradikalen als Seitenketten.

Das Xylol des Steinkohlenteers  $C_6H_4(CH_3)_2$  ist ein Gemenge der Ortho-, Meta- und Paraverbindung, das zwischen  $136^\circ$  und  $139^\circ$  siedet. 70—85% des Gemenges bestehen aus m-Xylol.

Schulzen und Naunyn haben von dem Kohlenwasserstoff 5—6 g an Menschen, 4 g an Hunde in Emulsion verabreicht, ohne toxische Wirkungen zu sehen, und die Umwandlung in Toluylsäure  $C_6H_5(CH_3)COOH$  bzw. Tolursäure  $C_6H_4(CH_3) \cdot CO \cdot NH \cdot CH_2COOH$ , festgestellt. Filippi (l. c.) hat aus dem Harn von weißen Ratten nach Einspritzung von o-Xylol o-Toluylsäure, von m-Xylol m-Toluylsäure dargestellt. Nach Külz<sup>1)</sup> soll auch eine linksdrehende Substanz nach Xylolfütterung im Harn auftreten.

Nach den Inhalationsversuchen an Katzen (Lehmann und v. Wojciechowski) ist das Xylol etwa um  $\frac{1}{5}$  giftiger als Benzol; es steht also zwischen diesem und dem Toluol hinsichtlich seiner Giftwirkung und wirkt qualitativ ähnlich wie diese beiden. Die Temperatur ging in zwei Xylolversuchen bis auf  $28^\circ$  herab ohne bleibenden Schaden für das Tier. In einem Falle schwoll eine magere Katze förmlich auf durch meteoristische Blähung des Bauchs, die auf eine Lähmung der Bauchmuskeln bezogen wurde.

Camphercymol oder p-Methylisopropylbenzol,  $C_6H_4 \begin{matrix} \swarrow CH_3 (1) \\ \searrow CH (4) \end{matrix} \begin{matrix} \swarrow CH_3 \\ \searrow CH_3 \end{matrix}$ ,

bewirkt nach Ziegler<sup>2)</sup> bei Hunden in Dosen von 2 g pro Tag anfangs Erbrechen, nachher wird es, von beständigen Diarrhöen abgesehen, gut vertragen. Beim Menschen wurden 2—3 g täglich ohne erheblichen Nachteil vertragen, doch treten meist nächtliche Unruhe, Schlaflosigkeit und leichte Kopfschmerzen ein, Symptome, die auf die im Organismus entstehende Säure bezogen werden, weil sie ähnlich nach Benzoesäure auftreten. Nach 3—4 g täglich tritt am zweiten bis dritten Tage Übelkeit, Kopfschmerz und Erbrechen ein. Aus dem Harn mit p-Cymol gefütterter Hunde erhielt Ziegler Cuminsäure,  $C_6H_4 \begin{matrix} \swarrow COOH (1) \\ \searrow CH \cdot (CH_3)_2 (4) \end{matrix}$  in einer Ausbeute von 0,1 g aus 2 g des verfütterten Kohlenwasserstoffs, Jacobsen 4,2 g Cuminursäure,  $C_6H_4 \begin{matrix} \swarrow CO \cdot NH \cdot CH_2 \cdot COOH \\ \searrow CH \cdot (CH_3)_2 \end{matrix}$ , nach 11 g Cymol und daneben Spuren von ungepaarter Cuminsäure.

m-Cymol,  $C_6H_4 \begin{matrix} \swarrow CH_3 \\ \searrow CH \cdot (CH_3)_2 (3) \end{matrix} \begin{matrix} (1) \\ (3) \end{matrix}$ , wird nach Hildebrand nicht zu einer Cuminsäure oxydiert, sondern in Form einer gepaarten Glykuronsäure ausgeschieden, deren Isolierung nicht gelang.

Mesitylen,  $C_6H_3 \cdot (CH_3)_3$  1·3·5, geht im Organismus des Menschen und Hundes [L. Nencki<sup>3)</sup>] sowie der weißen Ratte in Mesitylensäure,  $C_6H_3(CH_3)_3 \cdot COOH$ , über (Filippi l. c.), die zum großen Teil mit Glykokoll gepaart wird. Die Angabe Curcis, daß zugleich Mesityl und p-Oxymesitylsäure entstanden, konnte Filippi nicht bestätigen.

Eine Übersicht über die Giftigkeit der verschiedenen Kohlenwasserstoffe nach intraperitonealer Injektion beim Meerschweinchen gibt die folgende Tabelle nach Chassevant und Garnier.

<sup>1)</sup> E. Külz, Pflügers Archiv **30**, 484 (1883).

<sup>2)</sup> E. Ziegler, Archiv f. experim. Pathol. u. Pharmakol. **1**, 65 (1873).

<sup>3)</sup> L. v. Nencki, Archiv f. experim. Pathol. u. Pharmakol. **1**, 420 (1873).

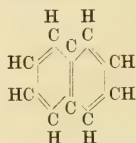


Name der Substanz	Formel	Mol.-Gew.	Giftigkeit pro kg Tier			Beobachtungen
			in cem	in g	in Gramm-Molekülen	
Benzol . . .	$C_6H_6$	78	0,73	0,656	0,0084	Krämpfe, Temperaturabfall
Toluol . . .	$C_6H_5CH_3$	92	0,50	0,441	0,0047	Zittern, Temperaturabfall
Äthylbenzol	$C_6H_5 \cdot C_2H_5$	106	0,66	0,5715	0,00539	Temperaturabfall
Cumol . . .	$C_6H_5 \cdot CH(CH_3)_2$	120	1,5	0,318	0,01098	Temperaturabfall
o-Xylol . .	$C_6H_4(CH_3)_2$ }		2,22	1,9824	0,01870	Temperaturabfall, keine Zuckungen (Filippi)
m-Xylol . .		106	1,65	1,428	0,01347	Temperaturabfall, keine Zuckungen (Filippi)
p-Xylol . .			1,36	1,196	0,01128	Temp.-Abfall, Zuckungen und Zittern im ganzen Körper (Filippi)
p-Cymol . .	$C_6H_4 \begin{smallmatrix} \diagup CH_3 \\ \diagdown CH(CH_3)_2 \end{smallmatrix}$	134	2,5	2,162	0,01613	Temperaturabfall
Mesitylen . .	$C_6H_3(CH_3)_3$ 1, 3, 5	120	1,5	1,303	0,01085	Temperaturabfall
Pseudocumol	$C_6H_3 \cdot (CH_3)_3$ 1, 3, 4	120	2,00	1,788	0,01324	Temperaturabfall

Ergänzend sei bemerkt, daß nach Filippi das Cyklohexan starke klonische Zuckungen, Hypothermie und Lähmungen hervorruft, während seine Homologen mit 1- und 2-Methylgruppen nur narkotisch wirken und viel giftiger sind als die Grundsubstanz. Cyklohexan wird beim Kaninchen zu Cyclohexanon, vielleicht in kleiner Menge zu Adipinsäure oxydiert.

#### IV. Naphthalin. $C_{10}H_8$ .

Chemie. Das Naphthalin



wird im großen aus den zwischen

180—220° siedenden Anteilen des Steinkohlenteers gewonnen. Es krystallisiert aus diesen aus, wird abgepreßt, mit Natronlauge und mit verdünnter Schwefelsäure gewaschen und mit Wasserdämpfen destilliert. Zur Befreiung namentlich von anhaftenden Phenolen wird es noch verschiedenen Reinigungsprozeduren unterzogen. Es bildet weiße krystallinische Blättchen mit intensivem, charakteristischen Geruch vom Schmelzpunkt 80° und Siedepunkt 219°, ist in Wasser fast unlöslich, in Alkohol mäßig, in Äther und in fetten Ölen leicht löslich.

**Allgemeines Wirkungsbild.** Das Naphthalin wurde schon vor etwa 70 Jahren namentlich von französischen Ärzten als Excitans empfohlen, verschwand dann aus dem Arzneischatz und wurde hauptsächlich als Mottenpulver verwandt, bis im Jahre 1881 Fischer<sup>1)</sup> in Straßburg auf seine fäulnishemmenden Eigenschaften aufmerksam machte und es als Wundantisepticum empfahl. Es fand dann zur Bekämpfung von Hautparasiten [Fürbringer<sup>2)</sup>] und auch zur Desinfektion des Darmkanals sowie der Harnwege [Roßbach<sup>3)</sup>] im Anfang der

<sup>1)</sup> Fischer, Berliner klin. Wochenschr. 1881, 710, 1882, 113.

<sup>2)</sup> Fürbringer, Berliner klin. Wochenschr. 1882, Nr. 10.

<sup>3)</sup> Roßbach, ebenda 1884, 665 u. 725, 1885, 213.

80er Jahre vielfach Verwendung, wurde aber wieder verlassen, weil mehrfach schmerzhafte entzündliche Reizung der harnleitenden Organe, Strangurien, Schmerzen in der Nierengegend, Albuminurien und Nephritiden beobachtet wurden (Pick<sup>1</sup>), Fürbringer<sup>2</sup>), Ewald<sup>3</sup>) u. a.). Jetzt wird es therapeutisch wohl nur wenig verwendet.

**Wirkung auf Mikroorganismen und Wirbellose.** Nach Fischer wird in einer Naphthalinatmosphäre, d. h. in Luft, in welcher Naphthalin spontan verdampft, die Entwicklung von Schimmelpilzen, Sproßpilzen und Fäulnisbakterien gehemmt; doch ist die Wirkung nur eine oberflächliche. In wässrigen Lösungen ist wegen der geringen Löslichkeit des Naphthalins seine fäulnishemmende Wirkung minimal, dagegen wirkt es, auf Wunden aufgestreut, antiseptisch.

Pediculi und Acari werden auf der Haut durch Einreibungen mit Naphthalin in Öl oder Naphthalinsalben getötet. Fliegen, Mücken, Spinnen und andere Insekten werden in einer Naphthalinatmosphäre schnell betäubt und sterben ab, wenn man sie nicht wieder an die frische Luft bringt.

**Wirkung auf Warmblüter.** Fischer sah beim Aufenthalt von Vögeln, Hunden und Menschen in einer Naphthalinatmosphäre keine Vergiftungserscheinungen. Doch sind auch bei dieser Art der Aufnahme Störungen des Allgemeinbefindens, Kopfschmerzen, Übelkeit, Erbrechen und Hauterkrankungen beim Menschen beobachtet [Kunkel<sup>4</sup>]), die vielleicht bei stärkerer Verdampfung in warmem Klima noch ausgesprochener sind [Lutz<sup>5</sup>]]. Eingehendere Tierversuche liegen nicht vor.

Bei innerlicher Darreichung an Hunde beobachtete Fischer nach Dosen von 1—2 g leichten, nach 5 g stärkeren Durchfall, kein Erbrechen; die Freßlust war vermindert. Auffällige Erscheinungen seitens des Nervensystems, der Muskeln, der Respiration oder Zirkulation wurden nicht beobachtet. Das gleiche berichten auch die Beobachter (Baumann und Herter, Lesnik), die Fütterungsversuche mit Naphthalin anstellten, um die Stoffwechselprodukte kennenzulernen.

Bei Kaninchen wurde, abgesehen von den gleich zu erörternden anatomischen Veränderungen am Auge, ebenfalls Durchfall beobachtet, von einzelnen Albuminurie, selbst Hämoglobinurie (Klingmann). Nach Dosen von 3 g pro Kilo (in Paraffinölemulsion) gehen die Tiere in 24 Stunden zugrunde [Ruben<sup>6</sup>]]. Die Todesursache ist nicht festgestellt. Die Sektion ergab stark hyperämische Nieren, zahlreiche mikroskopische Blutungen in den Lungen und einzelne bronchopneumonische Herde. Auch in Leber, Herzmuskel, Magen und Darm sah Kolinski<sup>7</sup>) bei den Sektionen von Naphthalinkaninchen mikroskopische Blutungen und namentlich in den Leberzellen Nekrosen. Im Blut ließen sich keine Veränderungen, weder in der Zahl der roten oder weißen Blutkörperchen noch im Hämoglobingehalt, feststellen [Igersheimer und Ruben<sup>8</sup>]]. Regel-

<sup>1</sup>) Pick, Deutsche med. Wochenschr. 1885, 149.

<sup>2</sup>) Fürbringer, Berliner klin. Wochenschr. 1882, Nr. 10.

<sup>3</sup>) Ewald, Berliner klin. Wochenschr. 1885, 62.

<sup>4</sup>) Kunkel, Handbuch d. Toxikologie S. 565 (ohne Quellenangabe).

<sup>5</sup>) R. Lutz, Verhandlungen der Sociedade scientifica S. Paulo 1906; zit. n. Biochem. Zentralbl. 5, 700.

<sup>6</sup>) L. Ruben, Netzhautveränderungen bei experimenteller Naphthalinvergiftung. Diss. Heidelberg 1910.

<sup>7</sup>) J. Kolinski, v. Graefes Archiv f. Ophthalmol. 35, II, 46 (1889).

<sup>8</sup>) J. Igersheimer u. L. Ruben, v. Graefes Archiv f. Ophthalmol. 74, 467 (1910). Festschrift für Leber (dort Literaturangaben über die Wirkungen aufs Auge).

mäßig wurde auch bei kleineren Dosen (1—2 g) hochgradige Miosis beobachtet (Igersheimer und Ruben), die auf direkte Reizung des Spinctor pupillae zurückgeführt wird, da sie durch Atropin nicht beeinflusst wird.

Katzen sind gegen Naphthalin viel empfindlicher. Sie sterben nach Dosen, die bei Kaninchen nur die Veränderungen am Auge hervorrufen, ohne daß diese eintreten, unter dem Bild einer schweren parenchymatösen und hämorrhagischen Nephritis.

Auch beim Menschen ist eine solche neben den oben erwähnten leichteren Nierenschädigungen beobachtet [Prochownik<sup>1)</sup>].

Sowohl bei fiebernden Menschen (Roßbach) wie bei fiebernden Tieren [Testa<sup>2)</sup>] kann eine beträchtliche Herabsetzung der Temperatur stattfinden.

**Chemisches Verhalten im Tierkörper.** Ein Teil des Naphthalins geht mit dem Kot unverändert ab und kann durch Destillation mit Wasserdämpfen daraus gewonnen werden. Ein erheblicher Anteil aber kann vom Magendarmkanal, von der Haut (Lutz), vom subcutanen Gewebe aus und auch durch Einatmung resorbiert werden. Der Harn ist oft dunkelrotbraun oder olivengrün gefärbt und dunkelt beim Stehen nach. Baumann und Herter<sup>3)</sup> fanden Vermehrung der Ätherschwefelsäure und, was andere Autoren [Kuckein<sup>4)</sup>] nicht bestätigen konnten, in dem Destillat des angesäuerten Harns unverändertes Naphthalin. Die Vermehrung der gepaarten Schwefelsäure spricht für Oxydation zu einem Phenol. Lesnik<sup>5)</sup> stellte  $\alpha$ -Naphtholglykuronsäure aus dem Harn von Hunden nach Naphthalinfütterung dar. Diese gibt mit konzentrierter Schwefelsäure eine vorübergehende, smaragdgrüne Färbung, eine Reaktion des Harns, die Penzoldt<sup>6)</sup> auf das Vorhandensein von Naphthochinon bezog. Die Bildung von Dioxynaphthalinen wird durch die Schwarzfärbung des Harns beim Stehen wahrscheinlich gemacht. Endlich wird wohl auch ein Teil des Naphthalins zu  $\beta$ -Naphthol oxydiert. Die Anwesenheit der  $\beta$ -Naphtholglykuronsäure wird nach Edlefsen<sup>7)</sup> bewiesen durch Eintritt einer intensiven Rotfärbung des Harns auf Zusatz von Eisessig und Natriumnitrit, durch Entstehung von  $\beta$ -Naphthochinon bei der Behandlung des Harns mit Salzsäure und Chlorkalk, durch das Auftreten einer blauen Fluoreszenz nach Zusatz von Ammoniak und Kalilauge zum Harn, und das Freiwerden von  $\beta$ -Naphthol beim Kochen mit Eisessig. Durch diese Reaktionen dürfte das Vorkommen der  $\beta$ -Naphtholglykuronsäure, wie auch Heffter<sup>8)</sup> bemerkt, nicht über jeden Zweifel festgestellt sein, zumal nach Edlefsens eigenen Angaben  $\beta$ -Naphthol selbst immer nur als Ätherschwefelsäure ausgeschieden werden soll.

**Wirkung auf das Auge.** Im Jahre 1886 machte Bouchard bei Gelegenheit von Fütterungsversuchen mit Naphthalin an Kaninchen die Beobachtung, daß sich bei den Tieren Linsentrübungen einstellten. Die für die Ophthalmologie viel versprechende experimentelle Erzeugung eines Stars wurde alsbald von den französischen Augenärzten Panas und Dor näher studiert, wobei auch pathologische Veränderungen in anderen Teilen des Auges, namentlich in der

<sup>1)</sup> Prochownik, Therapeut. Monatshefte **25**, 489 (1911).

<sup>2)</sup> B. Testa, Gazz. degli Ospitali. • Mailand 1884, Nr. 16; zit. n. Binz, Vorlesungen über Pharmakologie 1884, S. 755.

<sup>3)</sup> E. Baumann u. E. Herter, Zeitschr. f. physiol. Chemie **1**, 1877.

<sup>4)</sup> R. Kuckein, Verhalten von Chlornaphthalin im Tierkörper. Inaug.-Diss. Königsberg 1898.

<sup>5)</sup> M. Lesnik, Archiv f. experim. Pathol. u. Pharmacol. **24**, 167 (1887).

<sup>6)</sup> F. Penzoldt, ebenda **21**, 34 (1886).

<sup>7)</sup> G. Edlefsen, ebenda **52**, 428 (1905).

<sup>8)</sup> A. Heffter, Ergebnisse d. Physiologie **4**, 235 (1905).



Retina als Naphthalinwirkungen beobachtet wurden. Seitdem ist der Naphthalinstar mit seinen Begleiterscheinungen am Auge in seinem anatomischen Verhalten in zahlreichen Untersuchungen erforscht, und die verschiedensten Anschauungen über seine Entstehung sind geäußert worden, die sich zum Teil auf recht verschiedene anatomische Befunde stützen. Die folgende Darstellung schließt sich im wesentlichen an die experimentellen Beobachtungen und kritischen Auseinandersetzungen von Salffner<sup>1)</sup> sowie von Igersheimer und Ruben<sup>2)</sup> an.

Nach Fütterung von Kaninchen mit einer Mischung von Naphthalin mit Paraffinum liquidum (1 : 8) in Dosen von 1—3 g Naphthalin pro Kilogramm Tier treten Veränderungen hauptsächlich an der Linse und an der Retina auf. Die Linsenveränderungen können schon vor denen der Retina beginnen (Hess), können also nicht als deren Folge angesehen werden, wie Panas angenommen hatte. Die Veränderung an der Linse beginnt mit dem Auftreten glasklarer Speichen (Heß), dem später die anfangs noch rückbildungsfähige kataraktöse Trübung folgt.

Die frühesten Veränderungen an der Linse betreffen nach Salffner das Kapselepitheel. Sie beginnen mit der Bildung kleiner Vakuolen zwischen den Zellen und betreffen weiter Protoplasma und Kern bestimmter Zonen und schließlich der ganzen Linsenoberfläche. Mit den ersten Epithelveränderungen geht eine Quellung der Linse ohne vorausgehende Schrumpfung einher. Eine geringe Gewichts- und Volumzunahme der Linse läßt sich auch nachweisen, wenn man sie extra corpus dem Blut, Serum oder Kammerwasser von Naphthalintieren aussetzt (Salffner).

Einzelne Beobachter haben Krystalle im Glaskörper, an der Hinterfläche der Linse und in der Cornea gesehen, Igersheimer und Ruben vermieden sie bei 30 Tieren an den genannten Stellen wie in den Herden der Retina.

Die Veränderungen der Retina können in zwei Typen auftreten: entweder zeigen sich im Fundus hellweiße Flecken verschiedener Größe, die von der Peripherie gegen die Papille vorschreiten und teilweise konfluieren, während die Papille selbst und die Gefäße unverändert bleiben. Oder es stellt sich etwa 12 Stunden nach der Fütterung Verwaschenheit der Markflügel mit starker Hyperämie der Retinalgefäße und allgemeiner Netzhauttrübung ein. Entlang den dilatierten Gefäßen finden sich manchmal kleine Blutungen. Der Typus der circumscribten Herde ist mikroskopisch charakterisiert durch degenerative Schrumpfungen der Retinaelemente mit Lückenbildung in allen Schichten und enormer Flüssigkeitsansammlung in den Vakuolen. Eine erkennbare Zirkulationsstörung oder Exsudation ist dabei nicht nachweisbar.

Der zweite Typus besteht in einer Exsudation unter die Retina und in den Glaskörper mit einem mehr oder weniger großen Gehalt an Leukocyten und Fibrin und einer diffusen Veränderung der Retina selbst, die der fleckweise auftretenden ähnlich ist. Hiermit verbunden ist eine Hyperämie und Stauung in den Gefäßen, die bis zur Stase führt, und eine starke Degeneration des Pigmentepithels. Im weiteren Verlauf tritt Granulationsgewebe an die Stelle der untergegangenen Retina. Bei diesem zweiten Typus der entzündlichen Veränderungen kommt auch ein mäßiger Grad von Entzündung des Ciliarkörpers vor.

<sup>1)</sup> O. Salffner, v. Graefes Archiv f. Ophthalmol. **59**, 520 (1904).

<sup>2)</sup> J. Igersheimer u. L. Ruben, v. Graefes Archiv f. Ophthalmol. **74**, 467 (1910). u. L. Ruben, Netzhautveränderungen bei experimenteller Naphthalinvergiftung, Inaug.-Diss. Heidelberg 1910. In beiden Arbeiten ausführliche Literaturangaben,

Wie dieser Erscheinungskomplex am Auge zustande kommt, ist noch nicht genügend klargestellt. Bei lokaler Applikation von Naphthalin in die vordere Augenkammer tritt er nach Heß und Salffner nicht auf, während Klingmann nach Injektion eines Tropfens 10proz. Naphthalinöls Katarakt und Iridocyclitis beobachtete. Die Annahme von Klingmann, daß durch Veränderungen des Bluts Ernährungsstörungen auftreten, die sich in dem blutreichen Auge besonders offenbaren, findet keine Stütze in den Blutuntersuchungen von Igersheimer und Ruben, die im Hämoglobingehalt, in der Zahl und Form der Erythrocyten keine Veränderung, in der Zahl der Leukocyten nur eine geringe Schwankung fanden. Ebenso wenig ist die Annahme von Heß begründet, daß durch die Naphthalinwirkung in den Organen für das Auge schädliche Cytotoxine entstehen. Veränderungen im Salz- bzw. Wassergehalt von Kammerwasser und Linse, die eine Analogie mit anderen Starformen ergeben hätten (Peters, Sala), ließen sich nach Salffner nicht nachweisen.

Von den Versuchen, Naphthalin oder eines seiner Umwandlungsprodukte im erkrankten Auge selbst nachzuweisen, können allein die von Igersheimer und Ruben als erfolgreich bis zu einem gewissen Grade angesehen werden. Sie benutzten zum Nachweis des  $\alpha$ -Naphthols die Kuppelung mit Atoxyl, dem p-aminophenylarsinsäuren Natrium, bei der ein roter Azofarbstoff gebildet wird. Wenigstens bei zwei Tieren gelang mit dieser Reaktion der Nachweis von  $\alpha$ -Naphthol im Kammerwasser. Die Farbreaktion scheint aber zum Nachweis des Oxydationsproduktes im Auge etwa an der Grenze ihrer Leistungsfähigkeit zu stehen. Im Serum gelingt die Reaktion leichter. Hier fand sich nach Naphthalinfütterung ein auffallender Parallelismus zwischen der Stärke der Reaktion und den Veränderungen im Auge. Die genannten Autoren schließen aus ihren Befunden nur, daß ein Derivat des Naphthalins ins Auge übertritt, nehmen aber nicht an, daß das  $\alpha$ -Naphthol überhaupt oder allein die charakteristischen Augenveränderungen verursacht. Ihre bisherigen Versuche, nach intravenöser Injektion von  $\alpha$ -Naphthol (0,1 g) oder durch Fütterung von 1,5 g oder durch Injektion von Serum, das die  $\alpha$ -Naphtholreaktion gab, in die Jugularvene oder Carotis von Kaninchen Naphthalinstar zu erzeugen, waren vergeblich; während Salffner durch Übertragung defibrinierten Bluts von einem Naphthalintier wenigstens Retinalveränderungen erhielt. Igersheimer und Ruben bestätigen ferner die Beobachtung Salffners, daß die Augenveränderungen nur nach Fütterung, nicht nach subcutaner Einspritzung von Naphthalin auftraten, obwohl  $\alpha$ -Naphthol auch nach dieser Art der Einverleibung im Serum nachweisbar war.

Die Versuche, mit Derivaten des Naphthalins die Augenveränderungen hervorzurufen, die Kolinski mit Nitronaphthalin,  $\beta$ -Naphthol und Anthracen, Salffner mit Chlornaphthalinen, Naphthalinsulfosäure, Phthalsäure und Dioxynaphthalin anstellte, waren erfolglos. Zu positiven Resultaten gelangte zuerst v. d. Hoeve<sup>1)</sup>. Er berichtete 1901 kurz von Tierversuchen, in denen  $\beta$ -Naphthol regelmäßig Herde in der Retina und Veränderungen der Brechung und Durchsichtigkeit der Linse hervorrief. Salffner bestätigte das Auftreten von Retinaherden nach intravenöser Injektion von  $\alpha$ - und  $\beta$ -Naphthol (an 3 Tagen je 0,1 g), und Takamura<sup>2)</sup> erhielt das gleiche Resultat mit  $\alpha$ -Naphthol. Beide aber vermißten jegliche Veränderung der Linse. Die neuerdings ausführlicher mitgeteilten Versuche von v. d. Hoeve dürften aber jeden Zweifel aus-

<sup>1)</sup> v. d. Hoeve, Gräfes Archiv f. Ophthalmol. **53**, 74 (1902).

<sup>2)</sup> Takamura, Archiv f. Augenheilk. **70**, 335 (1911).

schließen, daß  $\beta$ -Naphthol, sowohl als Salbe auf die Kopfhaut gerieben wie subcutan oder per os in Olivenöl ( $1\frac{1}{2}$ —3 g) beigebracht, nicht nur die degenerativen Veränderungen in der Retina, sondern auch ausgesprochene Linsentrübungen hervorruft, die freilich nicht zu einer ausgebildeten Katarakt führen. Über die Wirkung von  $\alpha$ -Naphthol ist auch aus der zweiten Mitteilung v. d. Hoeves kein klares Bild zu gewinnen. Jess<sup>1)</sup> erzeugte mit  $\alpha$ - und  $\beta$ -Naphthol und auffallenderweise mit Chinolin Retinaherde, während die sonstigen geprüften Derivate des Naphthalins und andere isocarbocyclische Verbindungen ohne Wirkung auf das Auge waren.

Die günstigsten Versuchsbedingungen für das Auftreten der Augen- und namentlich der Linsenschädigungen nach Naphthol sind, wie die angeführten wechselnden Resultate der Experimentatoren zeigen, offenbar noch nicht ermittelt. Um so wichtiger erscheinen für die Erklärung des Naphthalinstars v. d. Hoeves<sup>2)</sup> Versuche über die Wirkung des  $\beta$ -Naphthols auf das fötale Auge, die sich an die gleichartigen Versuche Pagenstechers<sup>3)</sup> mit Naphthalin anschlossen.

Pagenstecher verfütterte Naphthalin an trächtige Kaninchen. Es gelang, eine ganze Reihe der intrauterin vergifteten Tiere aufzuziehen, und es fanden sich in zahlreichen Würfen bei vielen der jungen Tiere überwiegend typische Partialstare, darunter Zentral-, Spindel- und Polstare, letztere sowohl am hinteren wie am vorderen Pol. Auch eine kleinere Zahl von Linsenmißbildungen, Rupturen der vorderen und hinteren Linsenkapsel sowie Bildungen von Lenticonus ließen sich nachweisen. Die Versuche der experimentellen Starerzeugung gelangen fast konstant, wenn dreimal gefüttert wurde, und zwar Naphthalinmengen von  $1$ — $1\frac{1}{2}$  g pro Kilogramm Tier. Die Veränderungen der Linse fanden sich, wenn man die Muttertiere tötete und die in utero gefundenen Föten anatomisch untersuchte. Sie fanden sich ebenso direkt nach der Geburt, und sie waren nachweisbar an den aufgezogenen Tieren.

In ganz ähnlicher Weise fand v. d. Hoeve bei den Jungen eines Kaninchens, das am 22., 23. und 24. Tag der Gravidität je 1 g  $\beta$ -Naphthol in Öl per os erhalten hatte, mehr oder weniger ausgesprochene Linsentrübungen bis zur vollständigen Katarakt. Bei einigen Tieren hellten sich die anfangs geringen Linsentrübungen allmählich ganz auf, bei anderen entwickelten sich aus ihnen ausgesprochene Partialstare. Andere während der Gravidität vergiftete Kaninchen warfen teils Junge mit normalen Linsen, teils solche mit Corticalstaren. Die Netzhäute wiesen auch bei den Jungen mit normalen Linsen meist stellenweise Degenerationen auf. Die Muttertiere zeigten viel geringfügigere Augenveränderungen als die Jungen.

Die Versuche v. d. Hoeves lassen keinen Zweifel darüber, daß  $\beta$ -Naphthol unter geeigneten Versuchsbedingungen typische Katarakt erzeugen kann, und sprechen für die auch von Snellen jr.<sup>4)</sup>, Uly<sup>5)</sup>, Salffner sowie Igersheimer und Ruben vertretene und experimentell gestützte Ansicht, daß ein Oxydationsprodukt des Naphthalins, vielleicht ein Naphthol, das eigentliche Linsengift ist, das eben degenerative und mitunter auch entzündliche Veränderungen

<sup>1)</sup> Jess, Klin. Monatsblätter f. Augenheilk. 52, 150 (1914).

<sup>2)</sup> J. v. d. Hoeve, Gräfes Archiv f. Ophthalmol. 85, 305 (1913).

<sup>3)</sup> H. E. Pagenstecher, Archiv f. vergleich. Ophthalmol. (1912); wörtlich zit. nach dessen Aufsatz über Starforschung. Therapeut. Monatshefte (1913), 617, s. a. Münch. med. Wochenschr. (1914), 583.

<sup>4)</sup> Snellen jr., Nederland. Tijdschr. v. Geneesk. 32, Juli 1892; zit. n. Ruben.

<sup>5)</sup> Uly, Recherches sur la nutrition de l'œil et la cataracte naphthalinique. Thèse de Bordeaux 1897; zit. n. Ruben.



wie in anderen Organen so auch im Auge, an dem Kapselepitel der Linse, in der Retina usw. hervorruft. Es muß aber hervorgehoben werden, daß in der Beweiskette für diese Annahme noch einige Stücke fehlen, solange nicht mit Sicherheit festgestellt ist, daß  $\beta$ -Naphthol wirklich aus Naphthalin im Tierkörper entsteht (s. v. S. 13 u. 14) oder fötale Vergiftungsversuche mit  $\alpha$ -Naphthol die gleichen Resultate ergeben haben wie die mit  $\beta$ -Naphthol.

Die Augen junger Tiere scheinen für Naphthalin besonders empfindlich zu sein (Igersheimer und Ruben). Darauf weisen wohl auch die Resultate mit Vergiftung von Föten hin, selbst wenn man mit v. Szily<sup>1)</sup> annehmen wollte, daß die Augenveränderungen erst post partum durch die Milch der Muttertiere in den Jungen zustande kommen.

Besonders schnell treten nach Salfner die Linsentrübungen auf, wenn die Kaninchen vorher durch Phthalsäure oder Kantharidin nephritisch gemacht sind.

Verschiedene Tierspezies reagieren verschieden leicht mit Augenveränderungen. Geeignet scheinen Kaninchen und Meerschweinchen (Kolinski), Hunde sind wenig empfindlich, Katzen gehen zu schnell an Allgemeinvergiftung zugrunde.

Beim Menschen liegen nach Lewin und Guillery<sup>2)</sup> nur wenige Beobachtungen vor, in denen ähnliche Veränderungen festgestellt wurden wie im Tierversuche. Die Autoren führen nur einen Fall an, wo in der Linse eine Veränderung, „glitzernde Kügelchen in der ganzen Linse“, nachweisbar waren.

## V. Halogenderivate von Kohlenwasserstoffen.

Chlorbenzol  $C_6H_5Cl$ . Die bei  $45^\circ$  schmelzende, bei  $132^\circ$  siedende Substanz ist allein von den Halogenderivaten in ihren pharmakologischen Gesamtwirkungen einigermaßen von Binet<sup>3)</sup> untersucht.

Dosen von 0,3—0,7 g in Vaseline pro 100 g Tier töteten Frösche in einigen Stunden. Sie bewirken Schwäche mit leichtem Zittern und folgender zentraler motorischer Lähmung.

Bei Ratten verursachten Gaben von 4—5 g pro Kilogramm in Gummiemulsion subcutan keine sofortigen augenfälligen Erscheinungen. Im Lauf einiger Tage gingen die Tiere unter zunehmender Schwäche zugrunde, Leber und Nieren waren fettig degeneriert. Die Nierenschädigungen scheinen nach Binet bei dieser langsamen Vergiftung Todesursache zu sein, da die Harnkanälchen der Rinde durch opake, mit Fetttropfchen infiltrierte Massen verstopft gefunden werden. Nach Einführung größerer Dosen, die in Vaseline unter die Haut gespritzt werden, tritt zunächst Muskelschwäche ein: die Tiere schwanken, legen sich auf die Seite und verharren in einem Kollapszustand mit verengten Pupillen. Reflexe sind erhalten, zuweilen treten zerstreute spastische Zuckungen auf, die allmählich zunehmen, aber nie beträchtlich werden. 7—8 g pro Kilogramm Tier töten in einigen Stunden. Selbst bei intraperitonealer Injektion ist das Chlorbenzol bei der Ratte kaum giftiger.

Beim Meerschweinchen wirkten 4,1 g pro Kilogramm intraperitoneal nach 3 Stunden tödlich. Die Zuckungen sind hier noch weniger ausgeprägt, mehr durch die aufgelegte Hand fühlbar als sichtbar.

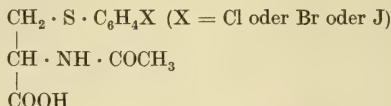
<sup>1)</sup> v. Szily, Klin. Monatsbl. f. Augenheilk. **14**, 234 (1912); zit. n. Biochem. Zentralbl. **13**, 843.

<sup>2)</sup> L. Lewin u. H. Guillery, Die Wirkungen von Arzneimitteln und Giften auf das Auge. II. Aufl. Berlin 1913, Bd. I, S. 586.

<sup>3)</sup> P. Binet, Rev. méd. d. l. Suisse romande (1896) u. Trav. du lab. de thérapeut. d. l'univers. d. Genève **3**, 64 (1897).

Methämoglobinbildung konnte weder in vitro noch in vivo beobachtet werden.

Die Halogenbenzole werden in Form von substituierten Cysteinen mit Glykuronsäure gepaart ausgeschieden [Jaffe, Baumann<sup>1)</sup>]. Die leicht zersetzlichen gepaarten Glykuronsäuren sind bisher nicht isoliert, die acetylierten Cysteinverbindungen dagegen, die von Baumann als Halogenbenzolmercaptursäuren bezeichnet wurden, sind rein dargestellt und in ihrer Konstitution aufgeklärt worden (Jaffe, Baumann und Preusse, Friedmann). Sie sind nach der allgemeinen Formel



zusammengesetzt.

Brombenzol  $\text{C}_6\text{H}_5\text{Br}$  kann nach Baumann und Preusse kräftigen, ausgewachsenen Hunden in täglichen Dosen von 3—5 g verabreicht werden, ohne daß die Tiere Schaden nehmen. Nach einiger Zeit, bei manchen Tieren erst nach Wochen und Monaten, treten Durchfälle und Erbrechen ein, und die Tiere gehen alsdann in kurzer Zeit zugrunde, wenn die Fütterung nicht abgebrochen wird. Einzelne Tiere vertrugen die genannte Dosis über ein Jahr mit nur wenigen Unterbrechungen, andere zeigten sich sehr empfindlich. Bei längerer Verabreichung trat bei allen gefütterten Tieren eine Gewöhnung ein, so daß sie allmählich größere Gaben vertrugen als zu Beginn der Fütterung.

Jodbenzol  $\text{C}_6\text{H}_5\text{J}$  wurde von Hunden in täglichen Dosen von 5 g an vier aufeinanderfolgenden Tagen in einer Gesamtmenge von 100 g ohne Auftreten von Erbrechen und Durchfall ertragen, wenn zwischen den Fütterungsperioden jeweils viertägige Fütterungspausen eintraten (Baumann und Schmitz).

Nach Fütterung von o-Dichlorbenzol treten kleine Mengen von Mercaptursäure im Harn auf, p- und m-Dichlorbenzol werden zu den entsprechenden Phenolen oxydiert und als gepaarte Schwefelsäure ausgeschieden.

Die drei isomeren Chlortoluole werden nach Hildebrandt im Organismus zu Chlorbenzoesäuren oxydiert, die vom Hunde an Glykokoll gepaart, vom Kaninchen als solche ausgeschieden werden. Ebenso werden die Bromtoluole mit Brom im Benzolkern vom Hunde umgewandelt (Preusse, Hildebrandt). Vom Kaninchen wird o-Bromtoluol vollständig als Bromhippursäure ausgeschieden, m- und p-Bromtoluol teils als Brombenzoesäure, teils als Bromhippursäure (Hildebrandt).

Von den drei Isomeren sind für Kaninchen die p-Halogentoluole die giftigsten, die o-Verbindungen die am wenigsten giftigen, die m-Verbindungen stehen in der Mitte [Hildebrandt<sup>2)</sup>]. Die gleichen Unterschiede zeigen sich bei den aus den Halogentoluolen entstehenden Halogenbenzoesäuren.

$\alpha$ -Chlornaphthalin und  $\alpha$ -Bromnaphthalin wurde von Kuckein<sup>3)</sup> zum Studium der Stoffwechselprodukte am Hunde verfüttert. Nach mehreren täglichen Dosen von 5 g Bromnaphthalin traten öfter starke Durchfälle auf,

<sup>1)</sup> Lit. über Stoffwechselprodukte dieser Verbindungen s. bei A. Heffter, *Ergebnisse der Physiologie* 4, 236 (1905).

<sup>2)</sup> H. Hildebrandt, Hofmeisters Beitr. z. chem. Physiol. 3, 369 (1903).

<sup>3)</sup> R. Kuckein, Über das Verhalten des  $\alpha$ -Monobromnaphthalins und  $\alpha$ -Monochlornaphthalins im Stoffwechsel des Hundes. Inaug.-Diss. Königsberg 1898 (unter Jaffe).

Chlornaphthalin wurde besser vertragen. Beide Substanzen werden durch Destillation des Harns mit Salzsäure unverändert erhalten. Sie scheinen also größtenteils, ohne oxydiert zu werden, in einer bisher nicht aufgeklärten Bindung unverändert ausgeschieden zu werden; ein geringer Teil wird zu den Naphtholen oxydiert und mit Schwefelsäure gepaart. In kleinen Mengen entstehen auch Mercaptursäuren und gepaarte Glykuronsäuren.

## B. Phenole und Phenoläther.

Unter Phenolen versteht man Hydroxylsubstitutionsprodukte der cyclischen Kohlenwasserstoffe, in welchen die Hydroxylgruppen an ein Kohlenstoffatom des Kerns gebunden sind. Nach der Zahl der eingetretenen Hydroxylgruppen werden ein- und mehrwertige Phenole unterschieden.

### I. Einwertige Phenole.

#### 1. Phenol (syn. Carbolsäure) $C_6H_5OH$ .

**Chemie.** Das Phenol findet sich unter den Destillationsprodukten der Steinkohle, des Holzes und der Knochen. Aus dem bei der Steinkohlenteerdestillation gewonnenen schweren Teeröl, der zwischen  $150$ — $180^\circ$  siedenden Fraktion, lassen sich Phenol und die ihm homologen Kresole,  $CH_3 \cdot C_6H_4OH$ , durch Ätznatron oder Kalk ausziehen, da sie mit diesen Basen wasserlösliche Salze (Phenolate) bilden. Die konzentrierte Lösung der Phenolate schließt noch viel Kohlenwasserstoffe, namentlich Naphthalin, ein, die durch Verdünnen abgetrennt werden. Durch fraktionierte Fällung mit Salzsäure werden zuerst harzige Beimengungen, dann homologe Phenole, zuletzt Phenol selbst ausgeschieden. Die durch Ansäuern mit Schwefelsäure oder Einleiten von Kohlensäure aus den Phenolen erhaltene rohe Carbolsäure enthält also u. a. neben Phenol die gesamten Kresole des Steinkohlenteers. Das durch fraktionierte Fällung abgeschiedene Phenol wird durch Destillation gereinigt; dabei muß das anhaftende Wasser aus dem fast bis zum Sieden erhitzten Phenol durch Durchleiten trockener Luft entfernt werden, weil schon geringe Wassermengen die Krystallisation hindern.

Phenol entsteht neben größeren Quantitäten von p-Kresol bei der Fäulnis von Eiweißkörpern aus dem Tyrosinkomplex und wird somit auch als Produkt der Eiweißfäulnis im Darm regelmäßig in den unteren Darmpartien resorbiert, während nur wenig im Kot ausgeschieden wird [Folin und Denis<sup>1)</sup>, Baumann und Brieger<sup>2)</sup>, Siegfried und Zimmermann<sup>3)</sup>]. Speziell phenolbildende Bakterien sind in letzter Zeit rein kultiviert worden [Berthelot<sup>4)</sup>, Rhein<sup>5)</sup>].

Das reine Phenol bildet farblose, rhombische Nadeln mit charakteristischem Geruch und brennendem Geschmack vom Schmelzpunkt  $42,5$ — $43,0^\circ$  und Siedepunkt  $181,5^\circ$ . — Die Krystalle färben sich leicht rötlich. Reines Phenol löst sich in 15 Teilen Wasser, in Kali- und Natronlauge löst es sich, wie erwähnt,

<sup>1)</sup> O. Folin u. W. Denis, Journ. of biol. chem. **26**, 507 (1916); zit. n. Chem. Zentralblatt (1917) I, 826.

<sup>2)</sup> E. Baumann u. L. Brieger, Zeitschr. f. physiol. Chem. **3**, 149 u. 254 (1879).

<sup>3)</sup> M. Siegfried u. R. Zimmermann, Biochem. Zeitschr. **34**, 462 (1911).

<sup>4)</sup> A. Berthelot, Compt. rend. Acad. d. sciences **164**, 196; zit. n. Chem. Zentralblatt 1917, II, 113.

<sup>5)</sup> Rhein, Biochem. Zeitschr. **84**, 246 (1917).



leicht, in Ammoniak schwerer, in Sodalösung fast gar nicht; mit Alkohol und Äther ist es in jedem Verhältnis mischbar, in Chloroform und fetten Ölen leicht löslich. Die Teilungskoeffizienten des Phenols zwischen Benzol und Wasser sowie zwischen Öl und Wasser und ihre Beeinflussung durch Äther und Alkohol sind von Fühner<sup>1)</sup> bestimmt und für Öl : Wasser annähernd = 7,26 gefunden.

Phenol ist stark capillaraktiv, es erniedrigt die Oberflächenspannung des Wassers erheblich<sup>2)</sup>.

Durch Zusatz von 10% Wasser läßt sich Phenol zum Acidum carbolicum liquefactum verflüssigen, das in 19 Teilen Wasser löslich ist.

Phenol gibt eine Reihe charakteristischer Farbreaktionen: Mit neutraler Eisenchloridlösung färbt es sich blaviolett, mit Ammoniak oder Anilin und unterchlorigsauren Salzen blau, mit Millons Reagens rot. Mit überschüssigem Bromwasser entsteht ein gelbweißer krystallinischer Niederschlag von Tribromphenolbrom, mit Jod und Natronlauge namentlich beim Erwärmen auf 50—60° ein dunkelroter amorpher Niederschlag von Trijodphenol.

**Wirkung auf Eiweißkörper und Enzyme.** Nach den unter Hoppe-Seyler ausgeführten Untersuchungen von Zapolsky<sup>3)</sup> werden Lösungen von Eiweißstoffen nur dann von Phenol gefällt, wenn die Lösungen an Phenol nahezu gesättigt sind und die Flüssigkeit weder erheblich sauer noch sehr bemerkbar alkalisch ist. Geprüft wurden Hühnereiweiß, wäßriger Fleischauszug, Blutfarbstoff und Caseinlösungen. Dagegen gibt Spiro an, daß in Eiweißlösungen bei einem Gehalt an Phenol von 0,6% schon Trübung, bei 1,0—1,2% Fällung und bei 1,8% dicker Niederschlag auftritt, doch ist die Fällung auch bei einem Überschuß an Phenol immer unvollständig [Spiro<sup>4)</sup>]. Ein bestehender Niederschlag kann nach Reichel<sup>5)</sup> durch neuen Zusatz von Eiweißlösungen wieder in Lösung gebracht werden; der Vorgang ist also in diesem Sinne reversibel. Andererseits besitzt verflüssigtes Phenol ein beträchtliches Eiweißlösungsvermögen; bringt man Eiweißlösungen (Serum) mit genug wasserfreiem Phenol zusammen, so entsteht nach anfänglicher Trübung der Flüssigkeit bald eine klare Lösung, die nun auch, ohne äußerliche Veränderungen zu erfahren, gekocht werden kann. Auch im Zustand milchweißer Trübung sehr phenolreicher, eiweißhaltiger Gemenge kann durch mäßiges Erwärmen klare Lösung erzielt werden, die sich beim Abkühlen wieder trübt. Reichel faßt diese Tatsachen dahin auf, daß sich Phenol und Eiweiß mit großer Intensität lösen, und daß die scheinbare Fällung auf der Abscheidung einer zweiten flüssigen, an Phenol und Eiweiß reichen Phase beruht.

Eiweißgele (Koagula von Eierklar) setzen, in Phenollösungen gebracht, deren Konzentration stärker herab, als ihrem Volumen entspricht, und geben herausgenommen an Wasser relativ viel Phenol ab. Es handelt sich hierbei nach Reichel nicht um einen Adsorptionsvorgang, da die pro Gramm Koagulum gebundenen Mengen mit steigendem Phenolgehalt nicht ab-, sondern zunehmen. Es muß also zur Erklärung der Erscheinung ein Lösungsgleichgewicht angenommen werden. Wie sich die Verteilung des Phenols zwischen Eiweiß und Wasser im einzelnen gestaltet, welcher Anteil dabei dem Quellungswasser des Eiweißgeles zukommt, wie ferner die Verteilung des Phenols zwischen Wasser und

<sup>1)</sup> H. Fühner, Archiv f. experim. Pathol. u. Pharmacol. **75**, 63 (1914).

<sup>2)</sup> L. Berczeller, Biochem. Zeitschr. **66**, 173 (1914).

<sup>3)</sup> N. Zapolsky, Hoppe-Seyler, Medic.-chem. Untersuchungen S. 557. Berlin 1866/71.

<sup>4)</sup> K. Spiro, Hofmeisters Beiträge z. chem. Physiol. **4**, 317 (1904).

<sup>5)</sup> H. Reichel, Biochem. Zeitschr. **22**, 179 (1909).

Eiweiß und ihre Beeinflussung durch Salze mit der Verteilung des Phenols (bzw. des Phenolhydrats  $2\text{C}_6\text{H}_5\text{OH} + \text{H}_2\text{O}$ ) zwischen Wasser und Öl (Lipoiden) in Parallele zu setzen ist, das hat Reichel in eingehenden physikalisch-chemischen Messungen begründet und für die Theorie der Desinfektionswirkung des Phenols verwertet.

Coöper<sup>1)</sup> hat die Reichelschen Resultate nach einigen Richtungen ergänzt. Auch er findet, daß sowohl Gelatine wie Eialalbumin Phenol aus wäßrigen Lösungen nach dem Gesetze des Teilungskoeffizienten aufnehmen. Wird die Konzentration erreicht, bei der Fällung der Proteine eintritt, so steigt plötzlich der Teilungskoeffizient, die Proteine nehmen erheblich mehr Phenol auf. Bringt man nun die phenolreichen Eiweißphasen in dünnere Phenollösungen und beobachtet die dann eintretenden Gleichgewichte, so zeigt sich ein Unterschied im Verhalten von Gelatine und Eialalbumin. Die Gelatine löst sich wieder, und der Teilungskoeffizient sinkt wieder, das Eialalbumin bleibt präzipitiert und der Teilungskoeffizient hoch. Das Eiweiß bleibt denaturiert, obwohl es Phenol an die wäßrige Lösung abgibt und schließlich nur noch ganz geringe Mengen davon enthält.

Enzymatische Prozesse werden durch Phenol nur wenig beeinflusst, aber doch gehemmt und bei beträchtlichen Konzentrationen zum Teil unterdrückt [Buchholz, Crookes, Zapolsky, Plugge<sup>2)</sup>]. Die Spaltung von Amygdalin, myronsaurem Kali und Salicin wurde nicht unterdrückt. Stärkekleister gab nach 29tägigem Aufbewahren mit Speichel, der mit der gleichen Menge 10-proz. (?) Phenollösung 19 Stunden bei Zimmertemperatur gestanden hatte, noch immer Jodreaktion (Plugge). Künstlicher Magensaft, aus der Schleimhaut von Schweinemagen gewonnen, ließ Fibrin unverändert, wenn er mit Phenol gesättigt war; bei Halbsättigung mit Phenol wurde Fibrin noch angegriffen, aber in 12 Stunden nur unvollständig verdaut (Zapolsky). Auch von Lardet<sup>3)</sup> wurde eine Hemmung der Pepsinverdauung mittels der Mettschen Methode nachgewiesen.

Die Zymasewirkung des Hefepreßsaftes wird durch Phenolzusatz ebenfalls abgeschwächt [Buchner und Hoffmann<sup>4)</sup>]. 0,1% Phenolzusatz ist fast ohne Einfluß, 0,5% bewirkt eine Herabsetzung um etwa 40%, 1,2% hebt die Gärwirkung des Preßsaftes auf [Duchacek<sup>5)</sup>].

Genauere quantitative Messungen über die Beeinflussung der meisten enzymatischen Prozesse durch Phenollösungen scheinen in der Literatur zu fehlen. Die Parthenogenese von Seeigeleiern wird durch Phenolzusatz in geringem Grade begünstigt [Delage und de Beauchamp<sup>6)</sup>].

**Einwirkung auf einzellige Pflanzen und Tiere.** Die Einwirkung des Phenols auf Mikroorganismen ist seit einem halben Jahrhundert Gegenstand zahlreicher Untersuchungen gewesen<sup>7)</sup>. Lemaire<sup>8)</sup> hat im Jahre 1864 in einer ausführlichen Monographie auf die fäulniswidrigen Eigenschaften der Carbonsäure, auf ihre Eignung zur Konservierung von Leichen und mannigfache therapeutische

<sup>1)</sup> E. A. Cooper, *Biochemical Journ.* **6**, 362 (1912).

<sup>2)</sup> P. C. Plugge, *Pflügers Archiv* **5**, 551 (1872), dort ältere Literatur.

<sup>3)</sup> L. Lardet, Thèse de Lyon 1906/07; zit. n. Jahresber. Tierchem. **37**, 375.

<sup>4)</sup> E. Buchner u. R. Hoffmann, *Biochem. Zeitschr.* **4**, 216 (1907).

<sup>5)</sup> F. Duchacek, *Biochem. Zeitschr.* **18**, 211 (1909).

<sup>6)</sup> Y. Delage u. P. de Beauchamp, *Compt. rend. Acad. d. sciences* **145**, 735 (1907).

<sup>7)</sup> Die ältere Literatur findet sich in H. Köhler, *Handbuch der physiologischen Therapie u. Materia medica.* Göttingen 1876, S. 1206 ff.

<sup>8)</sup> J. Lemaire, *De l'acide phénique, de son action sur les végétaux, les animaux, les ferments etc.* Paris 1864.

Anwendungen hingewiesen, Lister seine antiseptische Wundbehandlung im Jahre 1867 auf der Anwendung des Phenols basiert. Zur gleichen Zeit wurde die Einwirkung auf Gärungsprozesse von Buchheims Schüler Bucholtz in Dorpat studiert und von J. Neumann die Verwertung für die Therapie parasitärer Hautkrankheiten begründet.

Ein exaktes Studium der Desinfektionswirkung des Phenols wurde naturgemäß erst nach Erfindung der Züchtung von Reinkulturen durch R. Koch möglich, und Koch<sup>1)</sup> hat selbst in seiner grundlegenden Arbeit über Desinfektion quantitative Versuche über die Wirkung auf Milzbrandbacillen und Milzbrandsporen veröffentlicht.

Das Verhalten verschiedener Bakterien und Bakteriensporen gegenüber Phenollösungen stellt Kroner<sup>2)</sup> in seinem Lehrbuch der Desinfektion folgendermaßen zusammen: Milzbrandbacillen, Cholera, Typhus, Diphtherie, Rotz und Streptokokken werden in allen Flüssigkeiten bei etwa  $\frac{1}{2}\%$  in einigen Stunden abgetötet; für 1 Minute Einwirkung genügen 1,5–2%, Staphylokokken verlangen 2–3%-Lösungen (Behring). Gegenüber Milzbrandsporen ist die Wirkung der Carbolsäure nach Koch ziemlich gering, da sie nach seinen Beobachtungen in einer 2%-Lösung nach 5 Tagen noch nicht abgetötet werden; erst 4- und 5%-Lösungen bewirkten nach etwa 4 Tagen die Vernichtung der Sporen. Zu gleichen Resultaten gelangte Schneider. Nach Krönig und Paul genügen 4- und 5%-Lösungen von Phenol in mehr als 24 Stunden nicht, um Anthraxsporen zu vernichten. Aufgeschwemmte Staphylokokken wurden nach Schneider in 1%-Lösung nach 20–25 Minuten, in 1,25%- nach 10 Minuten, in 1,5%-Lösungen nach 5 Minuten abgetötet, Cholera-Bakterien in 1%-Lösung nach 40 Minuten, in 1,5%-Lösung nach 5 Minuten vernichtet. An Granaten angebrochene Staphylokokken wurden nach Laubenheimer in 1%-Lösung in 80–90 Minuten abgetötet. Cooper (l. c.) gibt folgende Vergleichszahlen für die keimtötende Wirkung des Phenols. Unter gleichen Bedingungen werden in 15 Minuten abgetötet:

Pest- und Typhusbacillen durch Lösungen von  $7\frac{0}{100}$ ,

Diphtheriebacillen durch Lösungen von  $5\frac{0}{100}$ ,

Bact. coli durch Lösungen von  $8\frac{0}{100}$ .

Staphylococcus pyogenes aur. durch Lösungen von  $10\frac{0}{100}$ .

Hefezellen werden durch eine 0,7%-Phenollösung in 5 Stunden fast sämtlich getötet, während 0,5%-Lösung fast ohne Wirkung ist [Herzog und Betzel<sup>3)</sup>]. Die Keimung der Sporen von Penicillium glaucum wird in einer  $\frac{1}{16}\%$ -Lösung aufgehoben [Manassein<sup>4)</sup>]. Paramaecien sterben in Lösung von 1 : 500 augenblicklich, von 1 : 1000 nach 8–15 Minuten (Plugge).

Für Wurzeln von Lupinenkeimlingen fanden True und Hunkel<sup>5)</sup> die Grenzkonzentration, in der sie am Leben blieben und wuchsen, bei  $\frac{1}{400}$  Mol. pro Liter Wasser, bei  $\frac{1}{400}$ – $\frac{1}{800}$  Mol. für Phenol + 3 NaCl

Lösungen von Phenol in Alkohol oder in Öl sind, wie schon R. Koch feststellte, ohne jede desinfizierende Wirkung, Natriumphenolat wirkt erheblich schwächer als Phenol [Scheurlen und Spiro<sup>6)</sup>, Krönig und Paul<sup>7)</sup>]. An-

<sup>1)</sup> R. Koch, Mitteilungen des Kais. Gesundheitsamts **1**, 240 ff. (1881).

<sup>2)</sup> Fr. Kroner, Lehrbuch der Desinfektion, Leipzig 1913, S. 186, dort s. auch Literaturangaben und Methodik der Prüfung von Desinfizientien.

<sup>3)</sup> R. O. Herzog u. R. Betzel, Zeitschr. f. physiol. Chemie **74**, 220 (1911).

<sup>4)</sup> W. Manassein, Zentralbl. f. d. med. Wiss. (1871), 179.

<sup>5)</sup> R. H. True u. C. G. Hunkel, Botan. Zentralbl. **76**, 289, 321, 361, 391 (1898).

<sup>6)</sup> Scheurlen u. K. Spiro, Münch. med. Wochenschr. **44**, 87 (1897).

<sup>7)</sup> Krönig u. Paul, Zeitschr. f. Hygiene **25**, 1 (1879).



dererseits wird durch Zusatz von Kochsalz (Scheurlen) und in geringerem Grade auch von anderen Salzen, wie Chlorkalium, Bromkalium, Jodkalium, Chlorammonium, Kaliumnitrat und Natriumacetat (Krönig und Paul) die desinfektorische Wirkung verstärkt. Im gleichen Sinne wirken in absteigender Reihenfolge nach Hailer<sup>1)</sup> Zusätze von Oxalsäure, Schwefelsäure, Essigsäure, Weinsäure, Citronensäure, am wenigsten Borsäure.

Spiro hat gemeinsam mit Scheurlen (l. c.) und Bruns<sup>2)</sup> zuerst für den größten Teil der genannten Erscheinungen eine befriedigende Erklärung gegeben, indem er einmal die molekulare Wirkung des Phenols der Ionenwirkung der Metallsalze gegenüberstellte und weiterhin die Verteilung des Phenols zwischen den abzutötenden Keimen und dem Lösungsmittel des Phenols als das Maßgebende für die Desinfektionswirkung hinstellte. So erklärt es sich, daß Salze, wie die Chloralkalien, die die Löslichkeit des Phenols im Wasser vermindern, die Desinfektionswirkung verstärken, während Stoffe, wie Harnstoff, Glycerin und ein Salz wie benzoesaures Natrium, die Phenol aus wäßriger Lösung nicht aussalzen, nicht verstärkend einwirken. Reichel hat dann in quantitativ durchgeführten Versuchen gezeigt, daß ebenso wie das Verhalten von Öl, koagulierte Eiweiß und Cholesterin (s. o.) auch das der gesamten Körpersubstanz von Bakterien im Gleichgewichtszustande mit wäßrigen Lösungen für die Lösung von einfachem Phenolhydrat ( $2\text{C}_6\text{H}_5\text{OH} + \text{H}_2\text{O}$ ) durch die einfachste Form des Verteilungssatzes beherrscht wird. Temperaturerhöhung bedingt eine geringe Verschiebung des Teilungsverhältnisses zugunsten der wäßrigen Phase. Mit steigendem Kochsalzgehalt der Lösung verschiebt sich das Teilungsverhältnis zugunsten der nicht wäßrigen Phase nach einer für alle identischen, einfachen, auch sonst für Löslichkeitsbeeinflussung bestätigten Beziehung. Die Wirkung des Phenols auf lebende eiweißreiche Phasen hängt nach den Versuchen von Reichel an Eiweißgelen vielleicht mit der Entziehung des capillar imbibierten Quellungswassers zusammen. Denn Phenol bedingt schon in geringen Konzentrationen ausgesprochene Entquellung, die bei Salzgegenwart noch wesentlich verstärkt ist. Der Zelltod scheint durch die Erreichung einer bestimmten Phenollösungskonzentration in den Körpersubstanzen der Bakterien bedingt zu sein.

Zu ähnlichen, wenn auch nicht gleichartigen Schlußfolgerungen gelangt auch Cooper<sup>3)</sup>. Nach ihm ist die Absorption des Phenols durch die Bakterien nach dem oben für Eialbumin beschriebenen Verteilungsgesetz nur die erste Stufe des Desinfektionsvorganges. Die keimtötende Wirkung, die auf die Absorption folgt, beruht nicht auf einer typischen chemischen Vereinigung zwischen dem Phenol und den Bakterienproteinen, sondern ist mit einer Entemulgierung der kolloidalen Suspension verknüpft, wie sie die Fällung einer Eiweißlösung nach Erreichen einer bestimmten Phenolkonzentration veranschaulicht. Wie beim Eialbumin dieser Vorgang irreversibel ist, d. h. das einmal präzipitierte Protein nach Entfernung des Phenols nicht wieder in den dispersen Zustand zurückkehrt, so scheint auch die keimtötende Wirkung auf die Bakterien auf einer irreversibeln Fällung zu beruhen, die somit der Hitze-koagulation vergleichbar ist.

Dafür spricht das Parallelgehen von Eiweißfällungsvermögen und bakterizider Wirkung bei Phenolen mit verschiedenen Substituenten.

<sup>1)</sup> E. Hailer, Arbeiten aus dem Kais. Gesundheitsamt **33**, 500 (1910).

<sup>2)</sup> K. Spiro u. H. Bruns, Archiv f. experim. Pathol. u. Pharmakol. **41**, 355 (1898).

<sup>3)</sup> E. A. Cooper, l. c. u. Biochem. Journ. **7**, 175 (1913).

Berczeller<sup>1)</sup> hat durch Studien über die Oberflächenspannung von Phenollösungen, Phenol-Salzlösungen und Phenol-Eiweißlösungen die beobachteten Einflüsse von Salzen und Serum auf die Desinfektionswirkung des Phenols mit der Traubeschen Haftdrucktheorie in Übereinstimmung zu bringen versucht. Die Erhöhung der baktericiden Kraft der Phenollösung durch Salze geht nach seinen stalagmometrischen Messungen mit der Erniedrigung der Oberflächenspannung parallel. Eine Abweichung beim Zusatz von Natriumbenzoat (s. o.), das selbst stark capillaraktiv ist, wird damit erklärt, daß es bei dem Adsorptionsvorgang, als welcher die Aufnahme des Desinfiziens von den Bakterien angesehen wird, das Phenol zum Teil verdrängt. Im übrigen berühren sich die Schlüsse Berczellers eng mit den Anschauungen Spiros über die aussalzende Wirkung von Elektrolyten.

In scheinbarem Widerspruch zu der Tatsache, daß die Desinfektionswirkung von Phenol und seinen Derivaten in Gegenwart von Serum abnimmt<sup>2)</sup>, steht die Beobachtung, daß die Oberflächenspannung von Serum durch Phenolzusatz viel stärker abnimmt als die des Wassers bei gleichem Phenolzusatz. Aber diese Erniedrigung wird nach Berczeller nicht durch die Oberflächenkonzentration des gelösten Phenols, sondern durch die des Eiweißes verursacht. Wenn man aus der Oberflächenspannung einer mit Phenol versetzten Serumalbuminlösung die Spannung der (mit Benzol) vom Phenol befreiten Lösung abzieht, so bekommt man eine etwas kleinere Erniedrigung als die der wäßrigen Phenollösung. So läßt sich nach Berczeller auch die Beeinträchtigung der Desinfektionswirkung des Phenols durch Serum mit der Oberflächentheorie in Einklang bringen.

**Wirkungen auf höhere Tiere. Örtliche Wirkung.** Bringt man die Finger mit unversehrter Epidermis längere Zeit wiederholt in etwa 3%-Lösungen von Phenol, so empfindet man ein eigentümliches Prickeln und taubes Gefühl. Die Haut wird weiß und runzlig und schrumpft; da die Umgebung dehnbar ist, entstehen beim Verschieben Falten [Rosenberger<sup>3)</sup>]. Nach einigen Tagen löst sich die oberste Epithelschicht ab, die Haut glänzt pergamentartig, die Epidermis zeigt Risse und Sprünge und löst sich allmählich ab. 5%-Lösungen können am Unterarm bei längerem Kontakt Blasen erzeugen.

In konzentrierter Form auf die Haut gebracht, bewirkt Phenol eine weiße Verfärbung, die schon nach einigen Minuten abnimmt und einer einige Zeit bleibenden Rötung Platz macht. Exsudation kann vorhanden sein oder fehlen. Die verfärbte Stelle brennt anfangs und wird dann anästhetisch. Das Maximum der Anästhesie wird nach 15—20 Minuten erreicht, während die Umgebung überempfindlich ist. Der weiße Fleck wird nach einiger Zeit braunrot, dann wieder weißlich, umgibt sich mit einem roten Hof, der nach einigen Tagen verschwindet, während die betroffene Hautstelle mumifiziert und sich abstößt [Husemann<sup>4)</sup>].

Bei subcutaner Injektion konzentrierter Phenollösung beobachtete J. Neumann<sup>5)</sup> die Entstehung einer dunkelbraunen Quaddel mit ödematösem Wall. Die Quaddel nahm unter Bildung eines Entzündungshofes zu, die betroffene Hautpartie nekrotisierte und wurde abgestoßen.

<sup>1)</sup> L. Berczeller, l. c. u. Biochem. Zeitschr. **66**, 191 (1915).

<sup>2)</sup> Für substituierte Phenole s. P. Ehrlich u. H. Bechhold, Zeitschr. f. physiol. Chemie **47**, 173 (1906).

<sup>3)</sup> F. Rosenberger, Ursachen der Karbolgangrän (Exper. Untersuchungen). Inaug.-Diss. unter Kunkel. Würzburg 1901.

<sup>4)</sup> Th. Husemann, Deutsche Klinik (1870), Nr. 38—46.

<sup>5)</sup> J. Neumann, Wiener med. Wochenschr. **17**, 35 (1867).

An Schleimhäuten findet man ähnliche Veränderungen wie an der äußeren Haut. Die Ätzstellen zeigen einen fast rein weißen Ton, die Nachbarteile sind wenig entzündlich gereizt und gefärbt, Blutungen an den Grenzen spärlich und geringfügig, die plastischen und wäßrigen Infiltrationen erreichen nur geringe Ausdehnung. Die irritativen Fähigkeiten der Korrosion durch Phenol sind also beträchtlich geringer wie die der Mineralsäuren oder Alkalien. Die Ätzung selbst geht selten über die *Muscularis mucosae* hinaus [Lesser<sup>1)</sup>].

Bei längerer Einwirkung selbst 2proz. wäßriger Phenollösungen in Form von Dauerumschlägen sind von Chirurgen vielfach Fälle von Gangrän der Finger und Zehen beobachtet worden, die sich im Experiment an den Hinterpfoten von Kaninchen reproduzieren ließen [Frankenburger<sup>2)</sup>].

Zur Erklärung der Gangrän hat man teils die Wirkung des Phenols auf die vasomotorischen Nerven (s. u.), teils Stase und Thrombose in den Gefäßen als Ursache herangezogen.

Rosenberger (l. c.) beobachtete über die Wirkung lokaler Applikation von Phenollösungen folgendes:

Bringt man auf das aufgespannte Froschmesenterium curaresierter Frösche einen Tropfen 1%-Phenollösung, so sieht man zunächst die Gefäße sich deutlich, aber nicht stark kontrahieren. Nach höchstens 15 Minuten kehren sie zur früheren Weite zurück. Die sonst sich stets einstellende Leukocytose fehlt, die vom Blutstrom durch das Gesichtsfeld getriebenen Leukocyten sind kugelig und unbeweglich. Bald gleicht sich bei abnehmender Strömungsgeschwindigkeit der Unterschied zwischen axialem und Randstrom aus. Nach etwa 7 Minuten setzen sich die Erythrocyten mit ihren Kanten der Gefäßwand an, in Schichten übereinander. In dem so verengten Lumen erlischt allmählich die Zirkulation; zuerst in den Venen, dann in den Arterien tritt Stase ein, nicht aber Thrombose; denn bei zufälligen Erschütterungen kommen von Zeit zu Zeit einzelne Partien der Blutsäule ins Rutschen, wobei sich die Umrisse der Erythrocyten erhalten zeigen. — Applikation von 4—5%-Lösung bewirkt fast momentane Stase in den oberflächlichen Gefäßen, die Kontraktion der Gefäßwand ist von sehr kurzer Dauer.

Auch am Kaninchenohr wurde das Erlöschen der Zirkulation unter einem durch Guttapercha geschützten Umschlag von 5%-Phenollösung gezeigt. Nachdem der Umschlag 29 Stunden gelegen hatte, wurde subcutan Ferrocyankaliumlösung an verschiedenen Stellen injiziert und nach 15 Minuten das Tier durch Kohlenoxyd erstickt. Die verschiedensten Körperteile des Tieres färbten sich auf Schnittflächen mit Eisenchlorid blau, nur das behandelte Ohr zeigte keine Blaufärbung bei dieser Behandlung, obwohl makroskopisch keine Veränderungen wahrnehmbar waren.

Unter einem 4 Tage liegenden Phenolumschlag am Kaninchenohr war eine ausgedehnte Nekrose eingetreten. Bei der mikroskopischen Untersuchung zeigten sich die Gefäße der Demarkationszone maximal injiziert, im Gewebe vereinzelte Leukocytenhäufchen, das Epithel war in seinem Zusammenhang gelockert, sämtliche Zellen gut gefärbt. Näher dem nekrotischen Gewebe fand sich Stase in den Gefäßen, die allmählich hyaliner oder gemischter Thrombose Platz machte. Die Lymphspalten waren an vielen Stellen erweitert.

Auf Grund dieser Versuche und der weiter unten zu besprechenden Beobachtungen über die Einwirkung des Phenols auf die Blutgerinnung und die

<sup>1)</sup> A. Lesser, Virchows Archiv **83**, 230 ff. (1881).

<sup>2)</sup> A. Frankenburger, Über Karbolgänger. Experim. Untersuchungen. Erlangen. Inaug.-Diss. Nürnberg 1891 (dort Lit.).



Zirkulation bei Durchströmungsversuchen gelangt Rosenberger zu folgender, von der früherer Experimentatoren zum Teil abweichenden Auffassung, die zugleich die Tatsache berücksichtigt, daß die Gangrän nur an ruhig gestellten Gliedern, nie aber nach Hantieren in selbst hochkonzentrierten Phenollösungen beobachtet ist.

Zunächst zieht die hygroskopische Carbolsäure aus den oberflächlichen Epithellagen Wasser an sich, das Protoplasmaeiweiß wird, vielleicht durch das Phenol selbst, wenigstens teilweise koaguliert; dadurch verlieren die Zellen etwas an Volumen, die Interstitien werden weiter, dem andrängenden Feind ist Tür und Tor geöffnet. Dabei ist aber die Schädigung der einzelnen Zellen nicht besonders stark, der Kern bleibt intakt. Schwemmt jetzt ein kräftiger Lymph- oder Blutstrom die Carbolsäure fort, so ist zum mindesten teilweise Erholung denkbar. Aber das Phenol bringt beim Auftreffen auf die Gefäßwände diese zunächst zur Kontraktion; dadurch wird die Zirkulation verlangsamt, und bis die Vasokonstriktoren erschlaffen, haben sich rote Blutkörperchen mit der Kante an die Wand der Gefäße gestellt und erschweren nun ihrerseits die Zirkulation. Allmählich kommt es zur Stase, erst sehr viel später — und das ist wichtig — zur Thrombose, weil Phenol die Blutgerinnung verzögert. Die Lymphstauung beruht wohl darauf, daß zunächst, wie aus Versuchen mit Durchspülung einer Froschextremität geschlossen wird, die Gefäße unter der Phenolwirkung mehr Flüssigkeit durchlassen, allerdings nicht in dem Maße, wie wenn man Phenol direkt durchleitet, später aber bei eingestelltem Blutdurchfluß die *Vis a tergo* für die Fortschaffung der Lymphe fehlt.

Blut- und Lymphstagnation aber führen zur Nekrose. Daß Carbolsäure, die Gerinnung verzögernd, frühem Eintritt von Thrombose entgegenwirkt, ist insofern nicht ohne Bedeutung, als dadurch ermöglicht wird, daß, wenn durch Bewegungen ein fortgesetztes Durchströmen des Organs mit Blut herbeigeführt wird, keine dauernde Stase, keine Thrombose, somit auch keine Nekrose zustande kommt.

Wird das Organ bewegt, so wird das Phenol von dem Blut- und Lymphstrom ausgewaschen, kann dann allerdings zur Allgemeinvergiftung führen, meist wird es ohne weiteres ausgeschieden; denn es ist im Urin nachweisbar.

Bei ruhiger Haltung, träger Zirkulation hat aber das Phenol Zeit, das Gewebe zu imbibieren, die Lösung wird durch Wasserverdunstung konzentrierter, alle oben genannten Schädigungen treten ein, Gangrän ist die Folge. Hier findet sich, wie in dem Versuch am Kaninchenohr festgestellt wurde, kein Phenolurin.

Die individuellen Zirkulationsverhältnisse spielen nach dieser Auffassung eine wesentliche Rolle beim Zustandekommen der Gangrän. So erklären sich vielleicht die wechselnden Resultate verschiedener Versuche an Tieren, die unter gleichen äußeren Bedingungen angestellt sind, und die Erfahrung der Chirurgen, daß Frauen, Kinder, geschwächte Individuen für die Carbolsäuregangrän mehr disponiert zu sein scheinen.

**Resorption, Ausscheidung, Veränderungen im Organismus.** Die Resorption des Phenols erfolgt leicht und schnell vom Magendarmkanal aus. In 5—10 Minuten wird bereits das Maximum der resorptiven Wirkungen erreicht. Aber während nach einer intravenösen Injektion ein Teil dieser Wirkungen wie die Blutdruckerniedrigung (s. u.), schnell vorübergeht, falls nicht alsbald der Tod eintritt, bleibt sie bei Resorption vom Magendarmkanal aus bestehen, bis nach einigen Stunden der Tod eintritt. Sollmann, Hanzlik und

Pilcher<sup>1)</sup> haben diese Erscheinungen so erklärt, daß die Phenolresorption zuerst schnell vor sich geht und dann angehalten wird, und haben über das Wesen des Vorganges in vielfach variierten Versuchen an Hunden und Katzen mit quantitativen Phenolbestimmungen folgendes festgestellt: Bringt man Phenol direkt in den Magen, so gehen nur Spuren in den Darm über, ein großer Teil kann noch nach Stunden aus dem Magen ausgewaschen werden. Phenol hemmt auch die Resorption anderer Substanzen. Die Resorptionshemmung beruht nicht auf einer Ätzwirkung, sie tritt auch ein, wenn das Phenol mit der resorbierenden Fläche selbst nicht in Berührung kommt, sondern in eine besondere abgebundene Darmschlinge gebracht wird. Ihre wahrscheinlichste Ursache ist eine spezifische, meßbare Verlangsamung der Zirkulation im Magendarmtraktus, die von den allgemeinen Blutdruckschwankungen unabhängig ist.

Resorbiert wird das Phenol weiterhin von offenen Wunden aus, nach subcutaner Einspritzung und, wie schon bei der Besprechung der lokalen Wirkung ausgeführt und auch erklärt ist, auch von der intakten Haut aus. Dies ist von Neumann, Husemann, Hoppe-Seyler u. a., in neuerer Zeit nochmals von Schwenkenbecher<sup>2)</sup>, zuerst an Tieren nachgewiesen und bei Menschen, die nach Einreibungen von Phenollösungen Vergiftungserscheinungen zeigten, beobachtet. Selbst lokale Vergiftungen sind nach Einreibung von Carbolsäureliniment (Machin) und Carbolsäure in alkoholisch-wässriger Lösung vorgekommen. Da auch nach Inhalationen von Phenollösungen Schwindel und Ohnmachtzustände beobachtet sind, muß angenommen werden, daß auch von der Lungenschleimhaut aus Phenol resorbiert wird [Husemann<sup>3)</sup>]. Falkson<sup>4)</sup> fand in seinem Urin nach  $2\frac{1}{4}$ stündiger Inhalation des von Dampfspray in Entfernung von ca.  $\frac{2}{3}$  m produzierten Carbolnebels, wobei 90 g Phenol zerstäubt waren, über 2 g Phenol. Ob die ganze Menge durch die Lungen aufgenommen war, ist fraglich. Wie die Erfahrungen der Chirurgen lehren, wird Phenol ferner von der Uterusschleimhaut, von serösen Höhlen und von Knochenhöhlen aus resorbiert.

In den Tierkörper aufgenommenes Phenol wird zum Teil mit Schwefelsäure [Baumann<sup>5)</sup>] oder Glykuronsäure [Schmiedeberg<sup>6)</sup>, Külz<sup>7)</sup>] gepaart, zum Teil zu Hydrochinon und in geringer Menge zu Brenzkatechin oxydiert. Auch diese beiden Dioxybenzole werden als gepaarte Verbindungen ausgeschieden [Baumann und Preusse<sup>8)</sup>, Külz<sup>7)</sup>]. Bei der Zersetzung des Harns, wie sie beim Stehen spontan erfolgt, wird aus den gepaarten Verbindungen Hydrochinon frei; bei der gleichzeitig eintretenden alkalischen Reaktion des Harns wird dann die Farbe braunschwarz. Da aber „Carbolharn“ auch schon frisch entleert bei saurer Reaktion eine dunkelbraune Färbung zeigen kann, so muß nach Baumann und Preusse angenommen werden, daß ein Teil des Hydrochinons im Körper noch weiter zu braun gefärbten Produkten oxydiert wird. Eine solche Substanz, die in Wasser mit bräunlicher Farbe löslich ist

<sup>1)</sup> T. Sollmann, P. J. Hanzlik u. J. D. Pilcher, Journ. of Pharm. and exp. Ther. **1**, 409 (1909).

<sup>2)</sup> Schwenkenbecher, Engelmanns Archiv f. Physiol. **1904**, 121.

<sup>3)</sup> Th. Husemann, Handbuch der gesamten Arzneimittellehre, II. Aufl. Berlin 1883. Bd. I, S. 289.

<sup>4)</sup> R. Falkson, Archiv f. klin. Chir. **26**, 204 (1881).

<sup>5)</sup> E. Baumann, Pflügers Archiv **13**, 297 (1876) u. Zeitschr. f. physiolog. Chemie **1**, 244 (1877).

<sup>6)</sup> O. Schmiedeberg, Archiv f. experim. Pathol. u. Pharmacol. **14**, 307 (1881).

<sup>7)</sup> E. Külz, Zeitschr. f. Biol. **27**, 247 (1890).

<sup>8)</sup> E. Baumann u. C. Preusse, Archiv f. Anat. u. Physiol., physiol. Abt. (1879), 245.

und mit Ammoniak schwarzbraun wird, läßt sich auch dem frischen „Carbolharn“ durch Schütteln mit Äther entziehen.

Nach Pugliese<sup>1)</sup> soll beim hungernden Hund ein Teil (3,5—61%) des in ziemlich großen Dosen (0,025—0,1 g pro Kilogramm Tier) verabreichten Phenols in einer mehr oder weniger vorgeschrittenen Periode des Hungers frei im Urin erscheinen.

Über die quantitativen Verhältnisse der Phenolausscheidung sind wir trotz zahlreicher Arbeiten noch nicht vollständig orientiert. Das liegt daran, daß einmal die älteren Phenolbestimmungen im Harn mit Fehlern behaftet sind, und daß ferner quantitative Bestimmungen der gebildeten Dioxybenzole nicht vorliegen. Selbst von einer sehr geringen Menge Phenols (0,06 g) wird immer noch ein Teil nicht oxydiert und in gepaarter Form ausgeschieden. Geht man zu größeren Quantitäten über, so steigt der weiter oxydierte Anteil zwar absolut, aber relativ zur eingeführten Menge sinkt er [Salkowski<sup>2)</sup>], wie die folgenden, einer Arbeit von Tauber<sup>3)</sup> entnommenen Zahlen zeigen.

Eingeführtes Phenol	Im Harn wieder erhalten	Oxydiert	
		absolute Quantität	in Proz. der eingeführt. Quantität
0,06	Spuren	fast alles	—
0,12	0,036	0,084	68,7
0,24	0,111	0,129	53,8
0,36	0,161	0,199	55,2
0,48	0,258	0,222	45,1

Ob der oxydierte Anteil des Phenols noch über die Stufen der Dioxybenzole hinaus oxydiert wird, etwa unter Aufspaltung des Benzolringes, ist ebenfalls noch nicht entschieden. Weitere Abbauprodukte sind nicht gefunden, speziell auf Oxalsäure wurde von Schaffer<sup>4)</sup> und Auerbach<sup>5)</sup> vergeblich gefahndet. Groß dürfte der weiter als zu den Dioxybenzolen oxydierte Anteil des Phenols kaum sein. Denn Schaffer fand in Versuchen am Hunde nach Eingabe von 0,1511 g Phenol 0,0759 = 50,23% Phenol im Harn, dagegen eine Vermehrung der gepaarten Schwefelsäure um 0,1936 g, während dem ausgeschiedenen Phenol nur 0,0791 g gepaarte Schwefelsäure entsprochen haben würde. Also selbst unter der Annahme, daß die Dioxybenzole sich mit zwei Molekülen Schwefelsäure verbinden, worüber wir Bestimmtes nicht wissen, ist die gefundene Menge Ätherschwefelsäure so groß, daß für einen erheblichen Anteil ungepaarter Oxydationsprodukte kein Raum mehr bleibt, zumal doch auch in diesem Versuche wohl ein Teil der Phenole an Glykuronsäure gepaart sein muß.

Die ursprünglich von Baumann, Schmiedeberg<sup>6)</sup> und namentlich von Fenyvessy<sup>7)</sup> gemachte Annahme, daß die Glykuronsäurepaarung erst eintritt, wenn die zur Verfügung stehende Schwefelsäure erschöpft ist, trifft, wenigstens für den Menschen und das Kaninchen, nach Tollens<sup>8)</sup> und Stern<sup>9)</sup> nicht zu.

<sup>1)</sup> A. Pugliese, *Annali di Chimica e Farmacologia*, Juli 1894; zit. n. *Jahrb. Tierchem.* **24**, 545 u. A. Heffter, *Ergebnisse der Physiologie* **4**, 242 (1905).

<sup>2)</sup> E. Salkowski, *Zeitschr. f. physiol. Chemie* **32**, 404 (1901).

<sup>3)</sup> E. Tauber, ebenda **2**, 366 (1878/79).

<sup>4)</sup> Fr. Schaffer, *Journ. f. prakt. Chemie* **18**, 282 (1878).

<sup>5)</sup> A. Auerbach, *Virchows Archiv* **77**, 226 (1879).

<sup>6)</sup> O. Schmiedeberg, *Archiv f. experim. Pathol. u. Pharmakol.* **14**, 306 (1881).

<sup>7)</sup> B. v. Fenyvessy, *Magyar Orvosi Archivum* **6**, 1 (1905) u. **7**, 399 (1906) mit G. v. Kabdebo; zit. n. *Jahresber. Tierchem.* **35**, 726 u. **36**, 633.

<sup>8)</sup> C. Tollens, *Zeitschr. f. physiol. Chemie* **67**, 138 (1910).

<sup>9)</sup> F. Stern, ebenda **68**, 52 (1910).



Namentlich beim Kaninchen wächst nach Phenolzufuhr die Glykuronsäuremenge im Harn viel stärker als die der Ätherschwefelsäure, obwohl noch präformierte Schwefelsäure ausgeschieden wird.

Die ganzen bisherigen Annahmen über die quantitativen Verhältnisse der Phenolausscheidung und das Verhältnis der gepaarten Phenole zu den ungepaart ausgeschiedenen werden vielleicht einer Revision unterzogen werden müssen, nachdem Folin und Denis<sup>1)</sup> jüngst die bisherigen Methoden der Phenolbestimmung im Harn einer Kritik unterzogen und mit einer neuen calorimetrischen Methode<sup>1)</sup> gefunden haben, daß bei Menschen und Tieren, die kein Phenol von außen aufgenommen haben, die Phenolausscheidung (Phenole + Kresol + aromatische Oxysäuren) im Harn viel größer ist, als bisher gefunden wurde, und daß ein viel größerer Teil Phenol ungebunden im Harn erscheint, als man annahm.

Dubin<sup>2)</sup> hat nach der Methode von Folin und Denis 75 bis 100 % der Gesamtphenole im normalen Hundeharn in Form der freien Phenole gefunden. Wenn dagegen der Gesamtphenolgehalt im Harn absolut anstieg — sei es infolge starker Phenolbildung im Körper unter pathologischen Bedingungen oder durch Zufuhr von außen —, so machten die „freien Phenole“ nur 30—70% der Gesamtphenole aus. Ein abschließendes Urteil in dieser Frage wird erst möglich sein, wenn die Bestimmungen nach Folin durch gleichzeitige Ätherschwefelsäure- und Glykuronsäurebestimmungen ergänzt sind. (Vgl. dazu die oben angeführten Angaben von Pugliese.)

Über die Geschwindigkeit der Ausscheidung des Phenols liegen systematische Untersuchungen nicht vor. Kunkel gibt in seinem Handbuch der Toxikologie (S. 529) an, daß schon  $\frac{1}{4}$  Stunde nach der Aufnahme der Harn deutliche Carbolreaktion zeigt, das meiste nach 4—5 Stunden ausgeschieden ist und nach 12 Stunden nur noch verschwindend kleine Mengen erscheinen. Stockvis zitiert in seinen *Leçons de pharmacodynamie* eine Angabe von Binnendijk, daß beim Kaninchen nach subcutaner Injektion von Phenol 65% in 2 Stunden wieder ausgeschieden waren und nach Ablauf von 8 Stunden sich nur noch Spuren im Harn fanden. Nach v. Fenyvessy<sup>3)</sup> ist die Ausscheidung von Phenolglykuronsäure 24 Stunden nach der Aufnahme per os beendet. Mit dem Kot wird eingegebenes Phenol nicht ausgeschieden (Taubert, Auerbach). Auch die Ausscheidung nach den oberen Teilen des Verdauungstraktus ist gering (Sollmann, Hanzlik und Pileher l. c.).

Die Paarung des Phenols mit Schwefelsäure sowohl wie mit Glykuronsäure findet vorzugsweise in der Leber statt [Embden und Glaessner<sup>4)</sup>, Embden<sup>5)</sup>]. Die Gallenabscheidung ist dabei vermehrt [Petrowa<sup>6)</sup>]. Satta<sup>7)</sup> fand bei Hunden nach Phenolvergiftung die höchsten Werte der Phenylschwefelsäure in der Leber, dann folgten in absteigender Reihe Nieren, Magen, Darm, Lunge, Blutbahn. Im Gehirn wurde überhaupt keine gepaarte Säure gefunden. Auch die erwähnten Versuche von Dubin weisen auf die wichtige Rolle der Leber bei der Paarung mit Phenol hin. Hunde mit Eckseher Fistel schieden sehr geringe Mengen gepaarter Phenole aus (3 bis höchstens etwa 25% der Gesamtphenole).

<sup>1)</sup> O. Folin u. W. Denis, Journ. of biol. chem. **22**, 309 (1915).

<sup>2)</sup> H. Dubin, Journ. of physiol. chem. **26**, 69 (1916).

<sup>3)</sup> B. v. Fenyvessy, Arch. internat. de pharmacodyn. **12**, 407 (1904).

<sup>4)</sup> G. Embden u. K. Glaessner, Hofmeisters Beiträge zur chem. Pysiol. **1**, 310 (1902) (dort ältere Literatur).

<sup>5)</sup> G. Embden, ebenda **2**, 591 (1903).

<sup>6)</sup> M. Petrowa, Zeitschr. f. physiol. Chemie **74**, 429 (1911).

<sup>7)</sup> G. Satta, Giorn. R. Accad. Med. Torino **71**, H. 1/2; zit. n. Biochem. Zentralbl. **8**, 598.

Dagegen stieg die Menge nach Phenolfütterung auch bei den Fisteltieren auf ca. 60% der Gesamtphenole. Dubin schließt aus seinen Versuchen, daß die größere Phenolzufuhr erst den Anstoß zu ausgiebigeren Synthesen im Körper, namentlich in der Leber, gibt, und daß im Falle ihrer Ausschaltung andere Organe vikariierend für sie eintreten können. Nur in einem Falle blieb der prozentische Anstieg der gepaarten Phenole nach Phenolzufuhr aus: nach Unterbindung und Durchschneidung der Gallengänge.

Über die Bedeutung der Synthesen von Phenolestern für die Entgiftung des Phenols s. u.

Über die Verteilung von per os aufgenommenem Phenol in den verschiedenen Organen (ohne Rücksicht auf die Art der Bindung) liegen Analysen von Bischoff<sup>1)</sup> an einer Menschenleiche vor. Der Vergiftete hatte 15 ccm einer Mischung von 100 Teilen Phenol und 10 Teilen Wasser getrunken, und der Tod war nach weniger als 15 Minuten eingetreten. Es enthielten:

Blut . . . .	0,0231%	Phenol,
Leber . . . .	0,043%	„
Niere . . . .	0,062%	„
Herz . . . .	0,037%	„
Gehirn . . . .	0,022%	„
Harn . . . .	0,011%	„

Nach Baumann<sup>2)</sup> kann beim phenolvergifteten Hund vorübergehend eine viel stärkere Anhäufung phenolbildender Substanzen in der Leber stattfinden. Er fand 2 Stunden nach der Vergiftung in 100 Teilen Leber 19 mal soviel Phenol wie in 100 Teilen Blut. Die Verteilung kann sich offenbar je nach der Applikationsart und nach der Zeit, die seit der Vergiftung verstrichen ist, recht verschieden gestalten. Hoppe - Seyler<sup>3)</sup> fand bei einem mit Phenol bepinselten Hunde, der im Beginn der Vergiftung getötet wurde, im Blut 0,00369%, im Gehirn 0,00346%, bei einem zweiten nach vorgeschrittener Vergiftung im Blut 0,00128%, im Gehirn 0,00325%. Die mittleren Werte, die Gies<sup>4)</sup> bei Kaninchen nach subcutaner Injektion erhielt, waren:

Blut . . . .	0,0125%,
Muskeln . . .	0,00125%,
Leber . . . .	0,009%,
Nieren . . . .	0,013%,
Gehirn . . . .	0,026%.

Es tritt also im Lauf der Vergiftung eine sehr ausgesprochene Speicherung von Phenol im Gehirn auf, die, wie auch ein Versuch von Gies ergibt, wenn die Vergiftung letal verläuft, bis zu etwa dem zehnfachen Gehalt im Gehirn gegenüber dem des Blutes führen kann.

**Allgemeines Vergiftungsbild.** Die giftige Wirkung des Phenols ist schon von Lemaire (l. c.) an einer großen Zahl von Wirbellosen, Würmern, Mollusken, Arthropoden beobachtet worden. Er gibt z. B. an, daß Ameisen, die mit 1 proz. Phenollösung bespritzt werden, nach einigen Augenblicken zugrunde gehen. Diese und andere Angaben über die heftige Giftwirkung auf Insekten sind von Déclat<sup>5)</sup> als stark übertrieben bezeichnet.

Blutegel und Fische sterben, wie bereits Liebig im Jahre 1840 beobachtete (zit. n. Déclat), in einer Phenollösung nach wenigen Minuten ohne Krämpfe.

<sup>1)</sup> C. Bischoff, Ber. d. chem. Gesellsch. **16**, 1337 (1883).

<sup>2)</sup> E. Baumann, Pflügers Archiv **13**, 13 (1876).

<sup>3)</sup> G. Hoppe - Seyler, ebenda **5**, 479 (1872).

<sup>4)</sup> Th. Gies, Archiv f. experim. Pathol. u. Pharmacol. **12**, 401 (1880).

<sup>5)</sup> Déclat, Traité de l'acide phénique. Paris 1874, S. 116ff.

Das Bild der Wirkung beim Frosche ist von älteren Beobachtern [Lemaire, Hoffmann<sup>1)</sup>, P. Bert und Jolyet<sup>2)</sup>, Husemann<sup>3)</sup>, Salkowski<sup>4)</sup>], Gies (l. c.) wie von den neueren [Baglioni<sup>5)</sup>, K. Tollens<sup>6)</sup>] in den Hauptpunkten einheitlich beschrieben und sei hier im wesentlichen nach Baglioni geschildert:

Nach subcutaner Injektion von 0,2—1 cem einer  $\frac{1}{2}$ —2proz. Phenollösung treten zunächst heftige Reflexbewegungen, verursacht durch die sensible Reizung der betroffenen Hautstellen, auf. Nach 1—2 Minuten senkt der Frosch den Kopf mit geschlossenen Augen und bleibt ruhig sitzen. Auf Reize (Berührung, Stechen) senkt er den Kopf noch tiefer und schließt mit krampfhafter Anstrengung immer fester die Augen, ohne viele Bewegungen auszuführen. Die Reflexerregbarkeit ist etwas herabgesetzt. Dieser „soporöse Zustand“ (Salkowski) tritt nur bei starker Dosis von 2proz. Lösung ein. Daneben ist namentlich bei Temporarien oft das Phänomen der „Katzenstimme“ [Baglioni<sup>7)</sup>] ausgebildet, d. h. auf irgendeinen mechanischen oder elektrischen Hautreiz antwortet der Frosch außer mit den üblichen Abwehrbewegungen mit einem eigentümlichen Stimmlaut, der an das Miauen der Katze erinnert und durch eine stark gepreßte Expiration hervorgerufen wird. Nach einigen Minuten tritt ein anderer, lang andauernder Erscheinungskomplex auf: der Frosch führt plötzlich ohne nachweisbare äußere Veranlassung eine starke, kurze, hauptsächlich extensorische Bewegung mit den Vorderbeinen aus, auf die eine mehr oder weniger lange Pause folgt. Darauf folgt eine andere derartige Bewegung der Hinterbeine usf., wobei die Ruhepausen immer länger werden. Wenn der Frosch springt oder geht, sieht man, daß die normalen Bewegungen der betreffenden Muskeln kürzer, fast blitzartig erfolgen und gegen das Ende der Bewegung immer von starken Kontraktionen der Antagonisten unterbrochen sind. Diese Erscheinungen nehmen immer mehr zu. Schließlich führt der Frosch fortwährend momentane, ziemlich starke Zuckungen aus; die sämtlichen Muskeln des Körpers kontrahieren sich unabhängig voneinander, z. B. gleichzeitige Extension eines Hinterbeines, Flexion eines Armes und Senkung des Kopfes. Es treten Reihen und Gruppen von Bewegungen auf, die als klonische Zuckungen bezeichnet werden müssen. Auf Reize versucht der Frosch die normalen Abwehrbewegungen, die aber, von verstärkten Zuckungen unterbrochen und gehindert, selten zum Ziele führen. Das Verhalten des Tieres auf Reize zeigt, daß die Reflexe noch vorhanden sind, daß der Reflexmechanismus in seinem afferenten (sensiblen) Teile nicht geschädigt, sondern nur die Ausführung der Bewegungen abnorm von klonischen Zuckungen unterbrochen ist, daß der Reflexmechanismus also in seinem efferenten (motorischen) Teile eine Veränderung erlitten hat.

Dieser Zustand dauert von 1 Stunde bis zu 2 oder 3 Tagen, allmählich tritt Erholung ein. Nie werden tetanische Krämpfe beobachtet. Im Beginn der Vergiftung ist die Hautsekretion vermehrt, die Atmung beschleunigt.

Nach einer Dosis von 0,1 mg pro Gramm Frosch setzen die Zuckungen früher ein, treten heftiger auf, dauern aber kürzer an. Die einzelnen Anfälle fließen mehr zu ununterbrochenen Krämpfen zusammen, die aber keinen tetani-

<sup>1)</sup> W. Hoffmann, Beiträge zur Kenntnis d. physiolog. Wirkungen d. Carbolsäure u. d. Kampfers. Inaug.-Diss. Dorpat 1866.

<sup>2)</sup> P. Bert et Jolyet, Compt. rend. Soc. de Biologie 29. Mai 1869.

<sup>3)</sup> Th. Husemann, Deutsche Klinik (1870), Nr. 38—46.

<sup>4)</sup> E. Salkowski, Pflügers Archiv 5, 335 (1872).

<sup>5)</sup> S. Baglioni, Arch. f. Physiologie 1900. Suppl.-Bd. 193.

<sup>6)</sup> K. Tollens, Archiv f. experim. Path. u. Pharm. 52, 220 (1905).

<sup>7)</sup> S. Baglioni, Zentralbl. f. Physiol. 14, 97 (1900).



schen Charakter haben. Die Lähmung schreitet fort. Nach einer Stunde liegt das Tier mit ganz spärlichen Zuckungen, fast völlig gelähmt, mit etwas erhöhten Reflexen da. Nach 24—48 Stunden ist es reaktionslos. Bis zum völligen Erlöschen der Muskeleirregbarkeit vergehen 3 bis 6 bis 10 Tage. Bei höheren Dosen (0,25—0,5 mg pro Gramm Tier) ist der Verlauf ein schnellerer, die Lähmungserscheinungen können die Reflexerhöhung verdecken, der Tod erfolgt nach 12—24 Stunden (Tollens). Bei Anwendung von Phenolnatrium ist in Eintritt und Verlauf der Erscheinungen kaum ein Unterschied zu bemerken, nur die Krämpfe sind etwas schwächer und treten meist später auf. Das Herz schlägt nach dem vollkommenen Erlöschen der Reflexe noch lebhaft oder träge weiter, wird aber auch mitunter in diastolischem Stillstand gefunden (Salkowski).

**Warmblüter.** Bei der Maus tritt nach Injektion von 0,25 mg pro Gramm Tier Reflexsteigerung und beschleunigte Atmung nach 2 Minuten ein. Nach 3—4 Minuten ist das Laufen erschwert, die Hinterbeine gleiten seitlich und nach hinten fort, der Leib schleift auf dem Boden. Der hochgehaltene Schwanz zittert, durch den Körper gehen Zuckungen. Hebt man die Maus an der Nackenhaut hoch, so geraten alle Extremitäten in einen äußerst schnellschlägigen Schüttelkrampf. Die Krämpfe einerseits, Lähmungen andererseits steigern sich schnell. Das Tier ist unfähig, sich aus künstlicher Seiten- oder Rückenlage aufzurichten. Es besteht bei beschleunigter Atmung ein allgemeiner kontinuierlicher Schütteltremor zugleich mit größeren seltenen Zuckungen, die alle paar Sekunden den ganzen Körper zusammenfahren lassen. Reflexe und schwache Reaktion auf schmerzhaft Reize lassen sich noch erzeugen. Allmählich schwindet der Schütteltremor, die Beweglichkeit stellt sich wieder her. Nach einer Stunde ist Erholung eingetreten, nur eine verlangsamte Atmung bleibt noch stundenlang bestehen. — Dosen von 0,5 mg pro Tier führen innerhalb einer halben Stunde während der Krämpfe den Tod herbei (Tollens).

Das Meerschweinchen (2 cm 6proz. Lösung bei einem mittelschweren Tier subcutan) zeigt das im ganzen dem der Maus ähnliche Verhalten, daß die Sensibilität und auch die Koordination der Bewegungen ganz gut erhalten und nur die motorische Ausführung derselben behindert ist (Baglioni).

Bei Kaninchen, Katzen und Hunden verlaufen die Erscheinungen von seiten des Nervensystems in ähnlicher Weise. Im Gesamtbild der Krämpfe lassen sich beim Hund nach Turtschanikow<sup>1)</sup> drei Komponenten unterscheiden: assoziierte Bewegungen, wie Lauf-, Stoß-, Tretbewegungen, in der gesamten Körpermuskulatur wahrnehmbare isolierte, völlig unkoordinierte Muskelbewegungen und ein im ganzen Körper auftretender Tremor, der durch die aufgelegte Hand namentlich an kräftigen Muskelbäuchen deutlich fühlbar ist und an das Kältezittern erinnert.

Daneben ist die Dyspnoe sehr ausgesprochen, die Speichelsekretion ist vermehrt, die Pupillen sind erweitert, die Ohren blaß bläulich-rot und kühl (Salkowski). Katzen sind besonders empfindlich gegen Phenol.

Auch bei Vögeln (Tauben [Husemann], Eule [Baglioni]) beherrschen die klonischen Krämpfe das Vergiftungsbild.

Beim Menschen bewirken Dosen von 0,1—0,5 g auch bei längerer Dargebung keine nennenswerten Erscheinungen: die Pulsfrequenz sinkt ein wenig, die Temperatur ist bei nicht Fiebernden um einige Zehntel Grad herabgesetzt (Salkowski). Nach größeren Dosen (1—4 g) tritt — abgesehen von den lokalen Ätzwirkungen und deren Folgen (Brennen im Munde, Aufstoßen, Er-

<sup>1)</sup> P. Turtschanikow, Archiv f. experim. Path. u. Pharmakol. **34**, 208 (1894).

brechen und Durchfall, Schmerzen im Leib) — Schwindelgefühl, Schwere und Eingenommenheit des Kopfes, Betäubung mit Ohrensausen und dem Gefühl des Ameisenkriechens, Schwäche in den Beinen, Schweißsekretion, schwacher, beschleunigter Puls, Dyspnoe auf [Fuller<sup>1)</sup>, Neumann<sup>2)</sup>, Bill<sup>3)</sup>, Danion<sup>4)</sup>]. Leichte Erschütterung in den Armen (Salkowski) oder in den Wadenmuskeln (Selbstversuche von Danion) kommen vor, aber das charakteristische Bild der klonischen Zuckungen und Krämpfe, wie es bei Tieren auftritt, fehlt beim Menschen.

Auch wenn sehr große Dosen schnell resorbiert werden, so daß der Tod schon nach wenigen Minuten erfolgt, wird es nur selten beobachtet und meist nur angedeutet. Die Vergifteten empfinden dann sofort einen rauschartigen Zustand, delirieren oft und verlieren sehr schnell das Bewußtsein. Erbrechen tritt oft auch bei Resorption von der Haut aus auf. Die Glieder sind gelähmt, die Reflexe erloschen. Unter stertoröser Atmung, Blässe des Gesichts, häufig auch Pupillenverengung und frequentem, schwachem Pulse tritt der Tod ein [s. die Zusammenstellung von 62 Vergiftungsfällen bei Thomas<sup>5)</sup>].

Wiederholt sind bei Vergifteten schon intra vitam Affektionen der Lungen beobachtet worden (Rasselgeräusche, Dämpfungen), die nicht auf Aspiration von Phenol bezogen werden können [Langerhans<sup>6)</sup>]. Auch die heisere Stimme weist auf Vorkommen von Laryngitis hin, ohne daß eine Ätzung des Kehlkopfes vorzuliegen braucht. — Albuminurie kommt vor, ist aber selten.

**Pathologisch-anatomische Befunde.** Die lokalen Erscheinungen, die das Phenol an der Haut und den Schleimhäuten bewirkt, sind bereits beschrieben. In Niere und Leber hat Neumann<sup>7)</sup> bei vergifteten Tieren meist fettige und körnige Degeneration gefunden. Auch bei Menschen hat man zuweilen parenchymatöse, vereinzelt auch hämorrhagische Nephritis beobachtet. Die mikroskopischen Veränderungen an der Niere von Kaninchen schildert Hesselbach<sup>8)</sup> wie folgt: Es entstehen Anämie und Verfettung. Beide nehmen zu mit der Größe der Phenolgabe und befallen hauptsächlich die Rinde. Erst bei größeren tödlichen Dosen ist auch die Marksubstanz mit ergriffen. Die Verfettung ist zunächst auf das Epithel der Tubuli contorti beschränkt, und erst später ist das der aufsteigenden Schleifenschenkel und schließlich das der Tubuli recti beteiligt. Hand in Hand mit der Verfettung geht Zerstörung und Zerfall der Zellen; am widerstandsfähigsten erweist sich die Basis mit den Heidenhain'schen Stäbchen. In den Respirationsorganen zeigen sich öfter entzündliche Prozesse: Tracheobronchitis, Bronchopneumonie, ohne daß nennenswerte Ätzung in den oberen Luftwegen nachweisbar ist. Wachholz<sup>9)</sup> konnte solche bronchopneumonische Herde bei einer Katze auch nach subcutaner Injektion erzeugen und bezieht sie auf eine Ausscheidung von Phenol durch die Lungen, Silbermann<sup>10)</sup> auf Blutveränderungen und Capillarthrombosen in den Lungen.

<sup>1)</sup> Fuller, Brit. med. Journal 20. Febr. 1869; zit. n. Köhler.

<sup>2)</sup> J. Neumann, Wien. med. Wochenschr. 17, Nr. 35 (1867).

<sup>3)</sup> Bill, Amer. Jour. of med. sciences 127, 17 (1872); zit. n. Köhler.

<sup>4)</sup> L. M. Danion, Quelques recherches expérimentales sur l'acide phénique, Thèse de Strasbourg 1869; zit. n. Köhler.

<sup>5)</sup> H. Thomas, Über Carbolsäure vom physiolog.-chemischen und toxikologischen Standpunkt aus. Inaug.-Diss. Halle 1882 (dort Lit.).

<sup>6)</sup> P. Langerhans, Deutsche med. Wochenschr. 1893, 269 u. 1256.

<sup>7)</sup> E. Neumann, Archiv f. Dermatol. u. Syphilis 1, 424 (1869).

<sup>8)</sup> W. Hesselbach, Untersuchungen über das Salol und seine Einwirkung auf die Nieren. Inaug.-Diss. Halle 1890 (unter Ackermann).

<sup>9)</sup> L. Wachholz, Deutsche med. Wochenschr. 1895, 146 (dort Lit.).

<sup>10)</sup> Silbermann, Deutsche med. Wochenschr. 1895, Nr. 41.

Am Gehirn vergifteter Kaninchen fand Hesselbach mehrfach Hyperämie und einmal ödematöse Durchtränkung der Pia.

**Wirkungen auf einzelne Organe und Organsysteme.** Blut. Trotz zahlreicher Untersuchungen<sup>1)</sup> über Beeinflussung des aus der Ader entnommenen Blutes durch Phenolzusatz ist die Frage nach der Wirkung des Phenols auf das Blut noch nicht klar beantwortet. Blutkörperchenzählungen am Blute vergifteter Tiere und Menschen scheinen zu fehlen. Eine vorübergehende Hypoleukocytose, die von lange andauernder Hyperleukocytose gefolgt wird, ist von Cianci<sup>2)</sup> nach intravenösen und subcutanen Phenolinjektionen beobachtet. Bei den Versuchen in vitro sind meist die Fragen der Isotonie der zugesetzten Lösungen noch nicht berücksichtigt.

Unter dem Mikroskop beobachtet man nach Zusatz von einem Tropfen 1proz. Phenollösung Hämolyse, Auftreibungen der Erythrocyten, stark lichtbrechende Zelltrümmer, Bisquitformen, Vakuolenbildungen (Bill, Huels, Frankenburger, Rosenberger). Leukocyten verlieren ihre amöboiden Bewegungen, das Protoplasma löst sich in körnige oder kugelige Gebilde auf, der Kern zeigt einen zackigen Umriß. Lösungen mit 5% Phenol führen zu rapidem Zellerfall, solche von  $\frac{1}{8}$ — $\frac{1}{32}$ % führen schon zu Stillstand der Bewegung und verhindern die Emigration unter Bedingungen, die sonst zu entzündlichen Vorgängen führen (Prudden). Bei den Phenolmengen, die selbst nach tödlichen Vergiftungen im Blute gefunden worden sind (s. o.), dürften die Blutveränderungen unter den resorptiven Wirkungen keine erhebliche Rolle spielen. Daß sie gelegentlich hervortreten können, zeigen vereinzelte Fälle von Hämoglobinurie [zur Nieden<sup>3)</sup>]. Für die lokale Wirkung und speziell die Entstehung der globulären Stase und Thrombose bei der Carbolgangrän sind sie von ausschlaggebender Bedeutung, wie oben gezeigt wurde.

Die Blutgerinnung in vitro wird nach Rosenberger durch Zusatz von 0,25—0,5% Phenol in 0,7proz. Kochsalzlösung um ein geringes gehemmt (3 Minuten 10 Sekunden bzw. 5 Minuten 40 Sekunden statt 2 Minuten 40 Sekunden), die Blutviscosität vermindert.

**Zentralnervensystem.** Das auffallendste Symptom der Phenolvergiftung bei Kalt- und Warmblütern (mit Ausnahme des Menschen), die klonischen Muskelzuckungen, sind am sorgfältigsten von Baglioni<sup>4)</sup> analysiert, nachdem die Versuche von Bert und Jolyet, Husemann, Salkowski, Haynes<sup>5)</sup> und Gies zum Teil zu widersprechenden Resultaten geführt hatten.

Nach Abtrennung der oberen Partien des Zentralnervensystems können die klonischen Zuckungen noch hervorgerufen werden (Salkowski), sie haben aber gegenüber den normalen Verhältnissen bedeutend an Intensität verloren (Baglioni). Sie treten nur auf länger andauernde Reize (Stechen, Drücken, Kneifen eines Beins) deutlich hervor. Das gilt sowohl für Frösche wie Meerschweinchen.

Durch Freilegen des Rückenmarks beim Frosch und vorsichtiges Betupfen umschriebener Stellen mit 2proz. Phenollösungen, z. B. der Pars lumbalis, gelingt es, einen Zustand zu erzielen, in dem keine Reflexe von den Hinterbeinen mehr auszulösen sind. Bei der Berührung der Schnauze oder der Zehen eines Vorderbeins aber werden gleich heftige Bewegungen der Hinterbeine ausgeführt. In den Vorderbeinen und dem vorderen Teil des Körpers erfolgen nur die

<sup>1)</sup> Literatur hierüber s. bei Frankenburger l. c.

<sup>2)</sup> C. Cianci, Arch. di farmacol. speriment. e scienze affini 5, 328 u. 351 (1906); zit. n. Jahresber. Tierchem. 36, 97.

<sup>3)</sup> zur Nieden, Berliner klin. Wochenschr. 1881, 1705.

<sup>4)</sup> S. Baglioni, Archiv f. Physiol. Suppl.-Bd. 1900, 193.

<sup>5)</sup> Haynes, Philadelphia Med. Times 28. März 1874; zit. n. Gies.



normalen Reflexbewegungen. Offenbar sind die sensiblen Bahnen von den hinteren Extremitäten her durch die lokale Wirkung auf die hinteren Wurzeln zerstört, diejenigen aber, welche von oben nach unten gehend, das Gehirn und die Zentren der Vorderbeine mit denen der Hinterbeine verknüpfen, erhalten. Auch sehr schwache Reize in den vorderen Partien lösen starke klonische Zuckungen in den Hinterbeinen aus, die Reflexerregbarkeit ist also durch die Phenolwirkung erhöht. Wird die Kontinuität der Pars lumbalis mit den höhergelegenen Teilen durch Abtrennung des Rückenmarks unmittelbar oberhalb der betupften Stelle unterbrochen, so bleiben auf jeden Reiz die klonischen Zuckungen aus. Diese kommen also nur auf reflektorischem Wege zustande, und die Steigerung der Erregbarkeit in den motorischen Mechanismen der Vorderhörner ist die Bedingung für den Eintritt der klonischen Zuckungen, wie Baglioni noch durch eine Reihe von Einzelversuchen gezeigt hat. Bei der subcutanen Injektion werden die sensiblen Elemente des Rückenmarks (Ganglienzellen der Hinterhörner) offenbar nicht wie bei der Aufpinselung gelähmt; denn der Reflexmechanismus bleibt normal, und nur die motorische Ausführung der Bewegungen ist verändert.

Befeuchtet man den oberen Teil der Medulla oblongata, dicht neben dem Kleinhirn und Mittelhirn, so tritt der oben beschriebene „soporöse Zustand“ mit Atemstillstand allmählich ein (s. allgemeines Vergiftungsbild). Allmählich schwindet dieser, und die klonischen Zuckungen stellen sich ein. Nach streng lokalisierter Befeuchtung der höhergelegenen Partien (Lobi optici, Großhirn usw.) werden niemals klonische Muskelzuckungen erhalten. Dagegen läßt sich durch Betupfen der hinteren dorsal-lateralen Regionen der Hemisphäre, wenn der Frosch 15—25 Minuten in Ruhe geblieben war, prompt das Phänomen der Katzenstimme erzeugen. Der sich darin kundgebende Erregungszustand hält 15—45 Minuten, zuweilen auch stundenlang an.

Beim Hunde bewirkt lokale Applikation von Phenol an der Medulla oblongata nur Herabsetzung der Druck- und Schmerzempfindlichkeit in der Hals- und Kopfhaut sowie Auftreten schwacher und vorübergehender klonischer Zuckungen in den Hals- und Gesichtsmuskeln [Magnini und Bartolomei<sup>1)</sup>], Betupfen der Intumescentia posterior des Rückenmarks ebenfalls Herabsetzung der Hautsensibilität und klonische Krämpfe, die auf den Hinterkörper beschränkt sind [Magnini und Ricco<sup>2)</sup>], von der Kleinhirnrinde aus läßt sich kein Effekt erzielen [Magnini<sup>3)</sup>].

Danach werden jedenfalls die unkoordinierten Muskelzuckungen wesentlich durch Reizung der motorischen Gebiete des Rückenmarks hervorgerufen, wie das auch schon Turtschanikow (l. c.) durch Rückenmarksdurchschneidung in Höhe des 5. Brustwirbels festgestellt hat. Dagegen beruht nach demselben Autor das Zittern auf einer Reizung solcher Teile des Großhirns, die oberhalb der Hirnschenkel, nicht aber in der Großhirnrinde liegen, wie Versuche mit Unterschneidung der Gyri sigmoidei einerseits, mit Durchtrennung der Hirnschenkel andererseits zeigten.

Morita<sup>4)</sup> bestätigte diese Auffassung über die Angriffspunkte des Phenols, insofern er bei Kaninchen, denen die Großhirnhemisphären unter Belassung der Stammganglien abgetragen waren, die Krampfwirkungen des Phenols genau wie bei normalen Tieren fand.

<sup>1)</sup> M. Magnini u. A. Bartolomei, *Archivio di fisiologia* **8**, 157 (1910).

<sup>2)</sup> Derselbe u. E. Ricco, ebenda **8**, 111 (1910).

<sup>3)</sup> Derselbe, ebenda **8**, 166, 1910; zit. n. *Zentralbl. f. Physiol.* **25**, 41 u. 42 (1910).

<sup>4)</sup> S. Morita, *Archiv f. experim. Pathol. u. Pharmakol.* **78**, 214 (1915).

Schon der Versuch an der Medulla oblongata des Frosches zeigt, daß Lähmungszustände in höheren Partien des Zentralnervensystems und die Steigerung der Reflexerregbarkeit mit dem Angriffspunkt in den Vorderhörnern nebeneinander hergehen bzw. die zweite den ersten folgen kann. Beim Menschen treten anscheinend die lähmenden Wirkungen auf die Funktionen des Großhirns, Mittelhirns und der Medulla oblongata in den Vordergrund, und der Tod durch Lähmung des Atemzentrums tritt früher ein, als die Wirkung auf die motorischen Rückenmarksgebiete sich äußert.

**Kreislauf.** Die Beobachtung der Wirkung des Phenols auf den Blutdruck wird durch die klonischen Krämpfe gestört und ist deshalb nur an curaresierten Tieren mit künstlicher Atmung durchführbar. Nach intravenöser Injektion schon von  $\frac{1}{2}$  cem 3% wässriger Phenollösung tritt momentan eine starke Senkung des Blutdrucks auf, der nach 4—6 cem bis auf 0 herabgehen kann. Nach 60—70 Sekunden erreicht der Blutdruck wieder seine alte Höhe. Die Blutdrucksenkung bleibt nach Abtrennung der Medulla oblongata aus, und der gesunkene Blutdruck kann durch Erstickung oder Reizung des zentralen Ischiadicusstumpfes nicht erhöht werden, ebenso wenig durch direkte elektrische Reizung der Medulla oblongata; die Senkung ist also durch Wirkung auf das Gefäßzentrum bedingt (Gies). Um so merkwürdiger erscheint das schnelle Wiederaansteigen. Durch die Versuche von Gies erscheint eine vorübergehende Wirkung auf das Herz nicht ausgeschlossen. Tauber<sup>1)</sup> hat erwähnt, daß auch die orale Einverleibung von 0,8 g oder die subcutane Injektion von 0,6 g Phenol beim Kaninchen eine rapid einsetzende Blutdrucksenkung bewirkt, die noch vor Aufhebung der Atmung zum Herzstillstand führt.

Nach Pilcher und Sollmann<sup>2)</sup>, die an Hunden mit intravenöser Einspritzung von 30 mg pro Kilogramm arbeiteten, ist die Blutdrucksenkung hauptsächlich durch Wirkung auf das Herz bedingt. Eine Depression des Vasomotorenzentrums spielt mit, eine völlige Lähmung tritt bei den angewandten Dosen nicht ein; denn Ischiadicusreizung bewirkt während der Periode der Blutdrucksenkung noch eine Drucksteigerung und Verminderung des Blutdurchflusses durch die isolierte Milz, deren Gefäßnerven erhalten sind. Auch eine periphere Gefäßerweiterung scheint mit beteiligt. Eine zuweilen auftretende Blutdruckerhöhung scheint durch die Krampfwirkung oder Anämie des Vasomotorenzentrums infolge des niedrigen Blutdrucks verursacht zu sein.

Nach den Beobachtungen von Rosenberger am Frosche, der mit physiologischer Kochsalzlösung mit und ohne Phenolzusatz (0,25%) durchspült wurde, verringert dieser die Durchlaufgeschwindigkeit. Die Gefäße verengern sich also zunächst, wie das auch bei mikroskopischer Beobachtung am Froschmesenterium nach Aufbringen von 1proz. Phenollösung wahrgenommen wird. In kurzer Zeit sterben beim Durchspülungsversuch die Gefäßwände ab, und das Herz steht still.

Systematische Versuche am ausgeschnittenen Herzen fehlen. Gies sah in seinen Blutdruckversuchen an Kaninchen bald Verminderung, bald Vermehrung der Pulsfrequenz, mehrfach auch vollkommenen Herzstillstand. In allen Versuchen trat trotz künstlicher Respiration schließlich der Tod ein. Bei nicht intravenöser Zufuhr dauert, wie schon angeführt, häufig die Herzpulsation noch fort, wenn schon Atemstillstand eingetreten ist.

**Respiration.** Kaninchen zeigen eine fortdauernde Beschleunigung der Atmung bis auf 200 Atemzüge pro Minute, verbunden mit Abnahme der Er-

<sup>1)</sup> S. Tauber, Archiv f. experim. Pathol. u. Pharmakol. **36**, 211 (1895).

<sup>2)</sup> J. D. Pilcher u. T. Sollmann, Journ. of pharmacol. **6**, 377 (1914).

giebigkeit der Atemzüge. Gegen das Ende werden die Exkursionen des Thorax schwach, die Hilfsmuskeln werden zu Hilfe genommen. Nach Durchschneidung der Vagi am Halse fällt bei Kaninchen die schon über 100 gesteigerte Zahl der Atemzüge sofort erheblich. Salkowski bezieht deshalb die Respirationsbeschleunigung zum Teil auf periphere Erregung des Vagus, zum Teil auf erhöhte Erregbarkeit des Atemzentrums, die später in eine Lähmung übergeht.

Daß bei Menschen mitunter entzündliche Vorgänge in den oberen Luftwegen und Lungen beobachtet werden, ist bereits erwähnt.

Drüsen. Schweißausbruch ist ein beim Menschen (Neumann), Speichelfluß ein bei Tieren (Lemaire, Hoffmann, Husemann) oft beobachtetes Vergiftungssymptom.

Die Menge des von einem Kätzchen nach Injektion von 2 ccm 3proz. Phenollösung an einer Sohle produzierten Schweißes, gemessen durch Aufsaugen mit Filtrierpapier und Wägen, stieg auf das 20fache des normalen und darüber, auch beim curaresierten Tier. Nach einseitiger Durchschneidung des Ischiadicus bleibt die Schweißsekretion an der operierten Seite aus, sie ist also zentral bedingt (Gies).

Die Sekretion des Speichels, der durch eine in den Ductus Wartonianus eingeführte Kanüle vom Hunde aufgefangen wurde, stieg von 0,7 auf 2,62 g in 3 Minuten nach Injektion von 5 ccm 3proz. Phenollösung (Gies). Über den Angriffspunkt ist nichts ermittelt.

Die Gallenabscheidung ist bei Gallenfistelhunden, wie schon erwähnt, vermehrt.

Nervenendigungen und Nervenstämmе. Wie in dem Abschnitt über lokale Wirkungen schon angeführt ist, führen Ätzungen mit starkem Phenol zur Anästhesie der betreffenden Haut- oder Schleimhautgebiete. Aber auch nach Umschlägen mit dünnen Phenollösungen (2%) oder längerem Hantieren in solchen tritt eine lange dauernde Herabsetzung der Empfindlichkeit auf, nachdem Brennen und Jucken und ein pelziges Gefühl vorausgegangen ist<sup>1)</sup>. Man darf also das Phenol, das früher zur Erzeugung von Lokalanästhesie praktisch verwendet wurde, nicht als ein eigentliches Lokalanästheticum mit einer elektiven Wirkung auf die sensiblen Nerven ansprechen.

Nach Versuchen von Löbker<sup>2)</sup> an Kaninchen und Hunden, die nur in einer kurzen Übersicht wiedergegeben sind, wird die Leitung in Nervenstämmen bei Injektion von 3proz. Lösungen in die Nervenscheiden zeitweilig herabgesetzt ohne dauernde Schädigung. Das ist sowohl für die Leitung sensibler Reize wie für die Funktion des Vagus und Sympathicus nach der kurzen Angabe ausdrücklich festgestellt. Danach scheint also eine reversible Narkose der Nervenstämmе durch Phenol möglich.

Quergestreifte und glatte Muskeln. Die Erregbarkeit der quergestreiften Muskeln für direkte Reizung mit dem Induktionsapparat ist nach Versuchen von Gies am Gastrocnemius des Frosches auf Injektion von 2½ ccm 3proz. Phenollösung stark herabgesetzt, und zwar auch beim curaresierten Tier, so daß nicht in der Ermüdung durch die klonischen Zuckungen der Grund gesucht werden kann. Auch die Arbeitsleistung des Froschmuskels ist herabgesetzt, die Hubhöhe für Gewichte ist beim phenolvergifteten Frosch geringer als beim normalen.

<sup>1)</sup> Lit. s. in der Dissertation v. Frankenburger.

<sup>2)</sup> K. Löbker, Sitzung des Greifswalder med. Vereins vom 1. 12. 1888, Deutsche med. Wochenschr. 1889, Nr. 11.



Im Gegensatz zu Salkowski u. a., die nach einseitiger Durchschneidung des Ischiadicus die klonischen Zuckungen nach Phenolinjektion in dem operierten Bein vermißten, gibt Harnack<sup>1)</sup> an, daß die Muskeln auf der operierten Seite ebenso zuckten wie auf der intakten und nimmt eine periphere Wirkung auf den Muskel ähnlich der des Guanidins bei Fröschen bzw. des Physostigmins bei Warmblütern an. Dementsprechend soll auch ein Antagonismus zwischen Phenol und Curare existieren, so daß die klonischen Zuckungen trotz Curaresierung eintreten, wofür die Beobachtungen von Gies keinen Anhalt geben.

Eine Wirkung auf die glatte Muskulatur ist nur am Uterus und Darm studiert. Nach A. Winter<sup>2)</sup> bewirken schon Lösungen von  $\frac{1}{40\,000}$  Mol. am überlebenden Uterus Herabsetzung des Tonus und Einschränkung der automatischen Kontraktionen. Bei einer Konzentration von  $\frac{1}{7000}$  Mol. hören die Uterusbewegungen auf. Auf tonussteigernde Substanzen spricht der Uterus jedoch noch an.

Am Meerschweinchendarm ruft Phenol in Dosen von 0,01 g eine deutliche Senkung des Tonus hervor, und die rhythmischen Bewegungen hören auf [Guggenheim<sup>3)</sup>].

Auge. In der ungemein reichhaltigen kasuistischen Literatur über Phenolvergiftungen findet sich nur ein von Nieden<sup>4)</sup> berichteter Fall, in dem eine Sehstörung als Symptom hervorgehoben wird. Ein wegen Empyem Operierter zeigte nach Ausspülung einer Pleurahöhle mit 3proz. Phenollösung neben den gewöhnlichen Vergiftungserscheinungen schwere Sehstörungen: Aufhebung aller Lichtempfindung, weite, reaktionslose Pupillen bei fast normalem Augenhintergrund. Die vollständige Amaurose dauerte einen Tag länger als die Bewußtlosigkeit und schwand allmählich in 4 Tagen.

Die Augenmuskeln werden von den klonischen Zuckungen wie alle anderen Gebiete betroffen. So läßt sich bei Kaninchen leicht durch subcutane Injektion Nystagmus hervorrufen [Lewin<sup>5)</sup>].

Wärmehaushalt. Die Körpertemperatur wird durch Phenol bei Kaninchen, Katzen und Hunden um einige Dezigrade herabgesetzt [Hoffmann<sup>6)</sup>], auch wenn sonstige Vergiftungserscheinungen noch nicht wahrnehmbar sind. Das gleiche gilt nach wenigen Beobachtungen Salkowskis vom Menschen. Bei schweren Vergiftungen kommen bei Tieren und Menschen Temperaturerniedrigungen um mehrere Grade, „Kollapstemperaturen“ vor, übrigens kann auch kurz vor dem Tode die Temperatur wieder steigen (Hoffmann), und bei vergifteten Menschen treten zuweilen starke Temperaturschwankungen [zwischen 39,1 und 36,2 an einem Tage, Czygan<sup>7)</sup>] auf. Es kommt also augenscheinlich zu Störungen in den Wärmeregulationsmechanismen. Zu beurteilen, welcher Art diese sind, fehlt es bisher an experimentellen Unterlagen. Indes scheint es mir nicht berechtigt, die Temperaturherabsetzungen nach Phenol kurzweg mit Kunkel als Kollapstemperaturen zu bezeichnen, zumal bei fie-

<sup>1)</sup> E. Harnack, Münchn. med. Wochenschr. 1910, 1936.

<sup>2)</sup> A. Winter, Über die Wirkung einiger aromatischer Stoffe, vor allem Chininderivate, auf den überlebenden Uterus. Inaug.-Diss. München 1912; zit. n. Biochem. Zentralbl. 13, 396.

<sup>3)</sup> Guggenheim, Biochem. Zeitschr. 72, 303 (1915).

<sup>4)</sup> A. Nieden, Berliner klin. Wochenschr. 1882, 748.

<sup>5)</sup> L. Lewin u. H. Guillery, Die Wirkung von Arzneimitteln u. Giften auf das Auge. 2. Aufl. Berlin 1913, II, 835.

<sup>6)</sup> Hoffmann, Beiträge zur Kenntnis der physiologischen Wirkungen der Carbonsäure und des Kampfers. Diss. Dorpat 1886; zit. n. Harnack, l. c.

<sup>7)</sup> A. Czygan, Therapeut. Monatshefte 5, 313. 1891.

bernden Kranken mit der Temperaturherabsetzung durch Phenol Hebung der Atmung und des Pulses beobachtet wurde [Maquart<sup>1)</sup>].

**Stoffwechsel und Entgiftung.** Die Ausscheidung des Gesamtstickstoffes wird nach nicht toxischen Gaben von Phenol (0,24 g bei einem Hunde von 20,5 kg) nicht beeinflusst [E. Tauber l. c.]. Die Gesamtschwefelsäureausscheidung wird ebenfalls nicht verändert [de Jonge<sup>2)</sup>]. Beim Menschen und Hunde kann es dahin kommen, daß die Sulfate aus dem Harn verschwinden und nur ätherschwefelsaures Salz ausgeschieden wird (Baumann l. c.), beim Kaninchen gelingt das nicht (de Jonge), wohl weil bei Pflanzenfressern im allgemeinen die Paarung mit Glykuronsäure vorherrscht. Aus den Bestimmungen von Stern (l. c.) ergibt sich, daß Kaninchen Dosen von 0,3 g Phenol zum größten Teil als Glykuronsäure ausscheiden, und aus den Versuchen v. Fenyvessy<sup>3)</sup>, daß die Ausscheidung der gepaarten Glykuronsäure unabhängig vom Kohlehydratgehalt der Nahrung und Glykogenbestand des Körpers erfolgt, während P. Mayer<sup>4)</sup> bei übermäßiger Zuckernahrung eine Vermehrung der gepaarten Glykuronsäure fand. Auch Fenyvessy fand aber in Übereinstimmung mit Resultaten von Hildebrand<sup>5)</sup> an anderen Substanzen, die sich mit Glykuronsäure paaren, daß Kaninchen bei Zuckerzulagen Phenol besser und bei Hunger schlechter vertragen als bei Haferernährung.

Die Möglichkeit, durch gleichzeitige Zufuhr von Sulfaten die Bildung von Phenylschwefelsäure zu verstärken, ist schon von Baumann ins Auge gefaßt, von Marfori<sup>6)</sup> durch Experimente am Hunde mit Zugaben von Ammonsulfat (intravenös) gestützt, von Granström<sup>7)</sup> auf Grund von Kaninchenversuchen mit intravenöser Zufuhr von Natriumsulfat bestritten worden. Durch die Resultate v. Fenyvessy<sup>8)</sup> lassen sich die Widersprüche vielleicht erklären. Nach ihm läßt sich nämlich das Maß der Ätherschwefelsäurebildung bei Kaninchen und Hunden über eine bei beiden Tieren ziemlich geringe und konstante obere Grenze durch Erhöhung der Phenolgabe nicht steigern. Auf 0,5 g Phenol scheidet das Kaninchen nicht mehr Ätherschwefelsäure aus als nach 0,3 g. Wenn die zur Synthese verfügbare Schwefelsäure erschöpft ist, kann die Ätherschwefelsäurebildung durch Einführung von Natriumsulfat bedeutend gesteigert werden. Eine vermehrte Ätherschwefelsäurebildung in beschränktem Grade ist von Sato<sup>9)</sup> auch durch Zugabe von Cystin und von kolloidalem Schwefel (Sulfidal) bei Kaninchen erhalten worden.

Da die Paarung mit Schwefelsäure, seitdem Baumann die Unschädlichkeit von 2,6 g phenylschwefelsaurem Kali beim Kaninchen festgestellt hat, als Entgiftungsvorgang aufgefaßt werden konnte, so sind vielfach Versuche gemacht worden, die eine Entgiftungstherapie beim Phenol begründen sollten. Die zuletzt genannten Versuche gehören zum Teil in diese Rubrik, und die Fragestellungen sind nicht immer scharf geschieden.

<sup>1)</sup> J. D. Maquart, *Traitement de la fièvre typhoïde par l'acide phénique*. Thèse Lille 1882; zit. n. Binz, *Vorlesungen über Pharmakologie*. Berlin 1884, S. 675.

<sup>2)</sup> D. de Jonge, *Zeitschr. f. physiol. Chemie* **3**, 177 (1879).

<sup>3)</sup> B. v. Fenyvessy, *Arch. internat. de pharmacodynamie* **12**, 407 (1904).

<sup>4)</sup> P. Mayer, *Zeitschr. f. klin. Med.* **47**, 68 (1903).

<sup>5)</sup> H. Hildebrand, *Archiv f. experim. Pathol. u. Pharmacol.* **44**, 278 (1900).

<sup>6)</sup> P. Marfori, *Archiv. di Farmacol. e Terapia* **2**, 17 (1894); zit. nach Jahresber. f. Tierch. **24**, 98.

<sup>7)</sup> E. A. Granström, *Ber. d. Kaiserl. milit. med. Akademie* 1910, Nr. 5 (russisch); zit. n. Jahresber. Tierchem. **40**, 1209.

<sup>8)</sup> B. v. Fenyvessy, *Magyar Orvosi Archivum* **6**, 1 (1905); zit. n. Jahresber. Tierchem. **35**, 726.

<sup>9)</sup> T. Sato, *Zeitschr. f. physiol. Chemie* **63**, 376 (1909).

Märfori (l. c.) stellte fest, daß bei gleichzeitiger Einspritzung von Ammoniumsulfat Hunde Dosen von 0,33—0,57 g Phenol pro Kilogramm Körpergewicht ertrugen, gegenüber Mengen von 0,11—0,24 g ohne Zusatz. Tauber<sup>1)</sup>, Sollmann und Brown<sup>2)</sup> vermißten eine entgiftende Wirkung von Natriumsulfat, und von zahlreichen untersuchten schwefelhaltigen, anorganischen Salzen und organischen Verbindungen fand Tauber, daß nur das Natriumsulfit und dessen Acetaldehydverbindung imstande waren, die tödliche Dosis Phenol gerade ungiftig zu machen. Noch bedeutender ist nach Buffalini<sup>3)</sup> die entgiftende Wirkung subcutaner Injektionen von Persodin, einem Gemisch von Natrium- und Ammoniumsulfat.

Obwohl nach dem Vorstehenden eine entgiftende Wirkung von Natriumsulfat im Sinne einer verstärkten Paarung mit Schwefelsäure nicht angenommen werden kann, erweist sich, wie Macht<sup>4)</sup> gezeigt hat, eine Spülung des Magens mit Natriumsulfat nach Phenolvergiftung per os wirksamer als eine Spülung mit Wasser allein. Macht glaubt den Grund dafür in einer Behinderung der Resorption oder in der abführenden Wirkung des Natriumsulfats sehen zu dürfen. Eine Waschung mit verdünntem Alkohol beschleunigt den Tod, während die vorherige Einverleibung von Alkohol — auch bei subcutaner Injektion — Hunde und Katzen widerstandsfähiger gegen die Phenolvergiftung macht. Erfahrungen an Menschen, die nach starkem Alkoholgenuß Phenollösungen tranken, sprechen im gleichen Sinne. Vielleicht sind die mit Alkohol beladenen Zellen nicht mehr imstande, das Phenol sogut aufzunehmen wie normale, oder bewirkt der Alkohol eine Veränderung der Oberflächenspannung in der Phenollösung, die ein geringeres Eindringen in die Zellen zu Folge hat (Macht).

**Dosen.** Die Feststellungen über die toxischen und tödlichen Dosen schwanken bei den verschiedenen Autoren, wie schon aus einzelnen im Vorhergehenden erwähnten Angaben zu ersehen ist, beträchtlich. Nach Duplay und Cazin<sup>5)</sup> ergibt sich bei subcutaner Injektion folgende Zusammenstellung (Dosen in Gramm pro Kilogramm Tier):

Tierart	Ohne Wirkung	Konvulsionen nach	Tödlich wirkten
Maus . . . . .	0,043	0,125	0,296
Ratte . . . . .	0,077	0,217	0,657
Meerschweinchen . .	0,088	0,445	0,680
Hund . . . . .	0,106	0,266	—
Kaninchen . . . . .	0,139	—	0,514

Tollens<sup>6)</sup> macht folgende Angaben für subcutane Injektionen:

Tierart	Mittlere toxische Dosis	Tödliche Dosis
Frosch . . . . .	0,075	0,1
Maus . . . . .	0,25	0,35
Katze . . . . .	—	0,09

Husemann (l. c.) gibt als tödliche Dosis bei Verabreichung per os an: für Hunde 0,5 g, Kaninchen 0,35—0,4 g, Katzen 0,08—0,12 g pro Kilogramm Tier.

<sup>1)</sup> S. Tauber, Archiv f. experim. Pathol. u. Pharmakol. **36**, 197 (1895).

<sup>2)</sup> T. Sollmann u. E. D. Braun, Journ. of the Americ. Med. Association **48**, 1015 (1907); zit. n. Biochem. Zentralbl. **6**, 354.

<sup>3)</sup> G. Buffalini, Arch. ital. de biol. **40**, 131 (1904).

<sup>4)</sup> D. J. Macht, John Hopkins Hosp. Bull. **26**, 98 (1915).

<sup>5)</sup> S. Duplay u. M. Cazin, Compt. rend. Acad. d. Sciences **112**, 672 (1891).

<sup>6)</sup> K. Tollens, Archiv f. experim. Pathol. u. Pharmakol. **52**, 220 (1905).



An der besonders großen Empfindlichkeit der Katzen kann danach kein Zweifel sein. Sie wird auch neuerdings von Macht (l. c.) bestätigt, nach dem bei Katzen 0,1 g, bei Hunden 0,5 g pro Kilogramm, mit der Schlundsonde gegeben, in wenigen Minuten Krämpfe und spätestens in einigen Stunden den Tod bewirkten.

Von der Giftigkeit beim Menschen mögen die Beobachtungen einen Begriff geben, daß nach einem Klysma von 0,8 g eine schwere Intoxikation bei einer geschwächten Frau [Praetorius<sup>1)</sup>], nach Trinken von 1,5 g in 3 proz. Lösung der Tod [de Vries<sup>2)</sup>] bei einem kräftigen Erwachsenen eintrat. Dagegen hat Danion<sup>3)</sup> im Selbstversuche nach 4 g, die in drei Dosen genommen wurden, nur mäßige Vergiftungserscheinungen beobachtet. Die Resorptionsbedingungen, namentlich der Füllungszustand des Magens, dürften dabei von entscheidender Bedeutung sein. Daß bei langsamer Zufuhr z. B. unter der früher von den Chirurgen benutzten Anwendung des Carbolsprays sehr viel größere Mengen ohne Schaden resorbiert werden können, ergibt sich daraus, daß Falkson<sup>4)</sup> in solchen Fällen in der 24stündigen Harnmenge Quantitäten bis zu etwa 5 g Phenol bestimmte. Zur tödlichen Intoxikation vom Magen, Rektum, Uterus und serösen Höhlen genügen offenbar beim Menschen geringere Dosen selbst bei geringer Konzentration der Lösung als bei Inhalation, Umschlägen und vielleicht sogar bei subcutaner Injektion [Müller<sup>5)</sup>]. Wieweit hierbei die Schnelligkeit der Resorption, wieweit reflektorische Nervenwirkungen maßgebend sind, ist trotz der dahingehenden Versuche Müllers noch nicht entschieden.

**Chronische Vergiftung.** Bei Tieren ist eine chronische Phenolvergiftung nicht bekannt. Da, wie oben erwähnt, das Phenol prompt in 24 Stunden wieder ausgeschieden ist, läßt sich auch nicht erwarten, daß die regelmäßige Zufuhr kleiner Mengen nachweisbare Schädigungen — etwa durch Kumulierung — macht (Salkowski). Beim Menschen läßt sich doch wohl nach den Erfahrungen von Küster<sup>6)</sup> und Czerny<sup>7)</sup> eine chronische Vergiftung, der sog. „Carbolmarasmus“, nicht in Abrede stellen. Die Symptome im Beginn sind leichte Kopfschmerzen, Hustenreiz, Mattigkeit, verminderter Appetit, später permanenter Hustenreiz, Druckgefühle in der Nierengegend, Schwere in den Beinen, träge Zirkulation im Unterleib, Brechreiz in der Frühe, Hautjucken, Schlaflosigkeit, fahles Hautkolorit.

Nach den Erfahrungen v. Jackschs<sup>8)</sup> besteht auch von Anfang an häufig Albuminurie und entwickelt sich öfter daraus eine chronische Nephritis mit tödlichem Ausgang. Die Betroffenen waren meist Ärzte, die nach den Lister'schen Regeln operierten.

## 2. Die Kresole und das Lysol.

**Chemisches.** Die Kresole,  $C_6H_4 \begin{smallmatrix} \text{OH} \\ \text{CH}_3 \end{smallmatrix}$ , finden sich neben dem Phenol im Steinkohlen- und Braunkohlenteer und in verschiedenen Holzteerarten. Das

<sup>1)</sup> Praetorius, Berliner klin. Wochenschr. 1879.

<sup>2)</sup> De Vries, Allgem. med. Zentral-Zeitg. (1890), Nr. 71; zit. n. Thérap. Monatshefte 4, 644 (1890).

<sup>3)</sup> J. Danion, zit. n. Husemann, Handbuch der ges. Arzneimittellehre I, 287.

<sup>4)</sup> Falkson, Archiv f. klin. Chirurgie 26, 204 (1881).

<sup>5)</sup> G. J. C. Müller, Virchows Archiv 85, 236 (1881).

<sup>6)</sup> E. Küster, Archiv f. klin. Chir. 23, 140 (1879).

<sup>7)</sup> V. Czerny, Wiener med. Wochenschr. 1882, 150.

<sup>8)</sup> R. v. Jacksch, „Die Vergiftungen“ in Nothnagels Spec. Pathologie und Therapie. Wien 1897, S. 346.

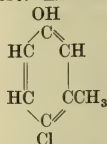
p-Kresol ist, wie schon beim Phenol erwähnt, ein regelmäßiges Produkt der Eiweißfäulnis, das dem Tyrosinkomplex der Eiweißkörper seine Entstehung verdankt.

Aus dem Gemenge von Phenolen, das aus dem Leichtöl und namentlich dem Schweröl des Steinkohlenteers nach der S. 891 erwähnten Methode gewonnen wird, bleibt nach mehr oder weniger vollständiger Abscheidung des reinen Phenols durch fraktionierte Destillation oder bei der fraktionierten Fällung ein Gemisch höherer Phenolhomologen zurück. Mehrere solche Gemische sind unter den wenig bezeichnenden Namen „rohe Carbolsäure (25/30%, 50/60% und 95/100%)“ im Handel. In den beiden ersten Produkten sind außer aromatischen Kohlenwasserstoffen, Wasser, Pyridinbasen, Phenol, harzigen und anderen Substanzen neben den Kresolen noch relativ viel höhere Phenolhomologe wie Xylenole vorhanden, die „rohe Carbolsäure 95/100%“ dagegen, die passender als „Cresolum crudum“ „Rohkresol“ bezeichnet wird [Fischer und Koske<sup>1)</sup>] geht bei der Destillation zu etwa 95% bei 188—202° über und besteht in diesem Anteil aus einem Gemenge der drei isomeren Kresole. Die Zusammensetzung ist durchschnittlich etwa: 25% o-Kresol, 45% m-Kresol, 30% p-Kresol [Raschig<sup>2)</sup>]. Von den drei Isomeren hat das o-Kresol,  $C_6H_4 \begin{smallmatrix} \text{OH} (1) \\ \text{CH}_3 (2) \end{smallmatrix}$ , den Er-

starrungspunkt 30—31°, den Siedepunkt 188°, das m-Kresol (Kalle)  $C_6H_4 \begin{smallmatrix} \text{OH} (1) \\ \text{CH}_3 (3) \end{smallmatrix}$  erstarrt im Kältegemisch zu Krystallen vom Schmelzpunkt 10° und siedet bei 201,7° [Reinhardt<sup>3)</sup>], das p-Kresol,  $C_6H_4 \begin{smallmatrix} \text{OH} (1) \\ \text{CH}_3 (4) \end{smallmatrix}$ , schmilzt bei 36° und siedet bei 199,5°. Durch häufig wiederholte fraktionierte Destillation, der sich noch eine Krystallisation und Zentrifugieren der erhaltenen Krystalle anschließt, läßt sich das o-Kresol aus dem Rohkresol rein gewinnen. Auch die Trennung von m- und p-Kresol ist in neuester Zeit auf folgendem Wege gelungen: Bei ausgiebigem Sulfurieren in der Wärme geht das Kresolgemisch in eine Disulfosäure über, die beim Erkalten zu einem krystalldurchsetzten Brei erstarrt. Die abzentrifugierten Krystalle bestehen ausschließlich aus der Disulfosäure des p-Kresols, die bei der Spaltung mit Wasserdampf bei 140° reines p-Kresol liefert. Aus der Mutterlauge erhält man durch Spaltung mit Wasserdampf bei 130° reines m-Kresol.

Noch eine andere Methode führt zur Abtrennung von reinem p-Kresol aus dem Gemisch mit der m-Verbindung: Fügt man in der Kälte so viel Sulfurylchlorid hinzu, als dem einfach zu bestimmenden (s. Arzneibuch, 5. Auflage, S. 147) Gehalt an m-Kresol entspricht, so wird dieses allein chloriert. Es ent-

steht das als Desinfektionsmittel äußerst wirksame p-Chlor, m-Kresol



(s. u.); das p-Kresol bleibt unverändert und kann durch Destillation abgetrennt werden.

<sup>1)</sup> C. Fischer u. F. Koske, Arb. aus d. Kais. Gesundheitsamt **19**, 577 (1903), dort auch genauere analytische Daten und Lit. über Desinfektionswirkungen.

<sup>2)</sup> F. Raschig, Die wissenschaftliche und technische Bedeutung der Teerphenole, Vortrag. — Zeitschr. f. angew. Chemie **25**, 1939 (1912) (hiernach die Darstellung der chemischen Gewinnung der Kresole).

<sup>3)</sup> F. Reinhardt, Zeitschr. f. Hyg. u. Infektionskrankh. **32**, 327 (1899).

Das chemische Verhalten der Kresole ist dem des Phenols sehr ähnlich. Ihre Löslichkeit in Wasser ist, was namentlich für Desinfektionswirkungen in Betracht kommt, wesentlich geringer. Nach Gruber<sup>1)</sup> beträgt die Löslichkeit für o-Kresol 2,5%, m-Kresol 0,53%, p-Kresol 1,8%. „Tri-kresol Schering“, ein Gemisch der drei Isomeren, löst sich zu 2,5% [Hammerl<sup>2)</sup>]. Dagegen soll nach Reinhardt das synthetische m-Kresol „Kalle“ sich zu 2% in Wasser lösen. Die Löslichkeit der Kresole zu erhöhen, sind viele Verfahren eingeschlagen worden, seitdem im Jahre 1884 Schenkel<sup>3)</sup> die Beobachtung gemacht hat, daß man ein flüssiges Gemisch von Kresol, Seife und wenig Wasser mit jeder beliebigen Wassermenge ohne Kresolabscheidung verdünnen kann. Dem Sapo-carbol I genannten Präparat Schenkels folgten zahlreiche ähnliche in der Technik, von denen das Lysol wohl das meistverwendete ist. Das als Ausgangsmaterial benutzte Kresolgemisch und die Herstellungsweise sind nicht bekanntgegeben. Nach Deiter<sup>4)</sup> besteht es aus 60% Kresolen, unter denen die o-Verbindung fast fehlt, und 40% Seife mit einem Wassergehalt von 25%. In geringer Menge sind über 220° siedende Kohlenwasserstoffe vorhanden. Es ist also von ähnlicher Zusammensetzung, wie der Liquor Cresoli saponatus des Deutschen Arzneibuchs (5. Auflage), das aus folgenden Materialien hergestellt wird: Zu 120 Teilen Leinöl werden 27 Teile Kaliumhydroxyd, in 41 Teilen Wasser gelöst, unter Umschütteln zugesetzt, dann 12 Teile Weingeist, und die Mischung unter häufigem Umschütteln bis zur vollständigen Verseifung bei Zimmertemperatur stehengelassen. Dann werden 200 Teile Rohkresol, das mindestens 50% m-Kresol enthalten muß, zugegeben und die Seife darin durch Umschütteln gelöst. Betreffs der übrigen Präparate vom Typus des Liquor Cresoli saponatus sei auf die Spezialwerke über Desinfektion verwiesen.

Einen von diesen abweichenden Typus von Kresolpräparaten stellen die Creoline dar, die beim Verdünnen mit Wasser keine klaren Lösungen, sondern Emulsionen geben. Sie enthalten noch Kohlenwasserstoffe aus den Teerölen. Bei neueren Präparaten ist zum Teil die Löslichkeit bzw. Emulgierbarkeit durch Harzseifen erhöht. Ein Gemisch von 40% wasserlöslichen Kresolen, 40% Teerderivaten und 20% hochsiedenden Kohlenwasserstoffen ist das Saprol, das in der Mückenbekämpfung Verwendung findet [Schuberg<sup>5)</sup>].

Weiterhin sind zur Erzielung der Löslichkeit der Kresole Zusätze der Natriumsalze der Kresotinsäure (Solvoale und Solutole), von kresoxyessigsäurem Natrium (Kresin), von hydrindensulfosaurem und phenanthrensulfosaurem Natrium und Äthylendiamin (Kresamin) technisch verwertet.

Zu klar in Wasser löslichen Verbindungen gelangt man auch durch Einwirkung von Schwefelsäure auf Kresole, wobei je nach den Versuchsbedingungen (Temperatur, Säurekonzentration) Gemische von leicht spaltbaren Kresylschwefelsäuren,  $C_6H_4 \begin{smallmatrix} O \cdot SO_3H \\ CH_3 \end{smallmatrix}$ , beständigen Kresolsulfosäuren,  $C_6H_3 \begin{smallmatrix} OH \\ CH_3 \\ SO_3H \end{smallmatrix}$ , Kresolen und freier Schwefelsäure entstehen (Schneider).

Endlich sind Kresolpräparate auch in fester Form in den Handel gebracht. Es sind zum Teil Kresolkaliumverbindungen mit oder ohne Zusatz von Seifen,

<sup>1)</sup> M. Gruber, Archiv f. Hygiene **17**, 618 (1893).

<sup>2)</sup> Hammerl, Archiv f. Hygiene **21**, 198 (1894).

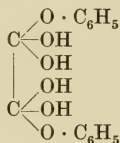
<sup>3)</sup> J. Schenkel, Zeitschr. f. angew. Chemie **4**, 639; zit. n. Raschig.

<sup>4)</sup> J. Deiter, Veröff. a. d. Geb. d. Militär-San.-Wes. **41**, 38 (1909); zit. n. Fr. Croner, Lehrbuch der Desinfektion. Leipzig 1913, woraus z. T. die folgenden Angaben über technische Präparate entnommen sind.

<sup>5)</sup> A. Schuberg, Arbeiten a. d. Kais. Gesundheitsamt **47**, 252 (1914).



zum Teil Produkte der Einwirkung von Kresol auf Oxalsäure (Kresoloxalsäure, Kresosteril), deren Konstitution strittig ist. Wenigstens für die analoge Phenolverbindung, das Phenostal, das sich durch seine hohe Desinfektionswirkung auszeichnet (s. o. S. 894), nehmen Croner und Schindler<sup>1)</sup> die Zusammensetzung eines Orthooxalsäure-Diphenylesters



an, während Hailer darin eine Molekularverbindung  $\text{C}_2\text{H}_4\text{O}_2 + 2 \text{C}_6\text{H}_5\text{OH}$  sieht, in der das Phenol die Rolle des Krystallwassers spielt.

**Verhalten gegen Eiweißlösungen und bactericide Wirkung.** Gegenüber Eiweißsolen und Gelen verhalten sich die Kresole qualitativ wie das Phenol, quantitativ sind sie dem Phenol sowohl in der Fähigkeit, Eiweißlösungen zu fällen, wie in der abtötenden Wirkung auf Bakterien überlegen. Cooper<sup>2)</sup> gibt folgende Vergleichszahlen:

	Eiweißfällungsvermögen, d. i. minimale Konzentration, bei der eine Fällung in $\frac{1}{2}$ ccm 10 % Eiweißlösung sichtbar wird	Keimtötungsvermögen, d. h. Konzentration, die in 15 Min. Bakterien tötet
Phenol: . . . . .	1proz. Lösung	0,8proz. Lösung (Bact. Typhi) 1,0proz. Lösung (Staphylococc. pyog. aur.)
m-Kresol: . . . . .	0,7proz. Lösung	0,5proz. Lösung (Staphylococc. pyog. aur.) 0,3proz. Lösung (Bact. Typhi)

Die älteren Untersuchungen, von den Gruberschen angefangen (Lit. s. bei Croner), kommen hinsichtlich der Desinfektionswirkung für die Kresolgemische ungefähr zu den gleichen Resultaten: Die Wirkung der Kresole verhält sich zu der des Phenols wie 3 : 1 oder 2 : 1. Von den Isomeren finden die meisten Autoren am wirksamsten das m-Kresol, dann folgt das p-, zuletzt das o-Kresol. Das Gemisch soll stärker wirken als die stärkste Komponente, das m-Kresol, allein.

Für die Seifenlösungen der Kresole fand Schneider keine wesentlichen Unterschiede in der Wirkung der Isomeren. Der Liquor Cresoli saponatus wirkt nach ihm in der Verdünnung 1 : 150 wie Phenol 1 : 100 gegen Bac. pyocyaneus. Die gleichzeitige Anwesenheit von Seife braucht also keine Abschwächung der Kresolwirkung zu bedingen. Die Untersuchungen, ob und wie der Seifenzusatz die Wirkung der Kresole beeinflusst und ob die Zusammensetzung der Seifen — auch abgesehen von dem sicher erwiesenen schwächenden Einfluß freien Alkalis — für die Desinfektionswirkung der Seifenlösungen von Bedeutung ist, haben verschiedene Autoren zu wechselnden Resultaten geführt. Laubenheimer<sup>3)</sup> fand, daß die Art und Menge der als Lösungsmittel dienen-

<sup>1)</sup> F. Croner u. H. Schindler, Desinfektion **1**, 47 (1901); zit. n. Croner, Lehrbuch d. Desinfektion.

<sup>2)</sup> E. A. Cooper, Biochem. Journ. **7**, 175 (1913).

<sup>3)</sup> K. Laubenheimer, Phenol und seine Derivate als Desinfektionsmittel. Gießener Habilitationsschrift, Berlin u. Wien 1909, S. 54 (dort Lit.).

den Seifen einen weitgehenden Einfluß auf die Desinfektionskraft von Phenolen ausübt.

Einen Vergleich der Desinfektionswirkung der Kresole in Mischung mit Schwefelsäure bzw. den Reaktionsprodukten von Schwefelsäure auf Kresole gestattet folgende Tabelle (Fischer und Koske), in der als „Kresolschwefelsäure“ das Produkt bezeichnet wird, das beim Mischen von 1 l Kresol mit  $\frac{1}{2}$  l roher Schwefelsäure entsteht. Die verglichenen Lösungen enthalten sämtlich 1% freies Kresol:

Lösungen:	Staphylokokken abgetötet im Mittel nach
2% gleiche Gewichtsteile Kresol-schwefelsäure und Kresol .	20 bis 25 Min.
2% gleiche Gewichtsteile Kresol und Schwefelsäure . . . .	5 $\frac{1}{2}$ bis 6 Min.
3% gleiche Gewichtsteile Kresol-schwefelsäure, Kresol und Schwefelsäure . . . . .	2 bis 2 $\frac{1}{2}$ Min.

Die Grenzkonzentration für das Wachstum von Lupinenkeimlingen (s. b. Phenol S. 894) fanden True und Hankel für o-Kresol 1 : 800, m-Kresol 1 : 800, p-Kresol 1 : 1600.

**Wirkung kresolhaltigen Wassers auf Wirbellose (und Wirbeltiere).** Da in der Mückenbekämpfung die Übersichtung stehender Gewässer mit Saprol eine Rolle spielt, sind im Gesundheitsamt eingehende Versuche über die Giftwirkung dieser kresolhaltigen Flüssigkeit auf Wirbellose angestellt (Schuberg l. c.). Die Tiere wurden in größeren oder kleineren Wasserbehältern gehalten, die mit so viel Saprol übersichtet waren, daß auf 1 qm Oberfläche 15—20 cem Saprol kamen. Beobachtet wurde das Verhalten von niederen Krebsen (Diaptomus, Daphniden), Insekten und Insektenlarven, gelegentlich auch Wassermilben, Protozoen, Rhabdocoelen, Rädertierchen und Oligochäten. Alle Tiere mit Ausnahme von Infusorien und Protozoen starben schnell — nach längstens 1—2 Tagen — ab. Dabei spielt die Wassertiefe und die hierdurch bedingte Konzentration der im Wasser gelösten Kresole eine Rolle. In einer Tiefe von 3—4 m scheint sich die Giftwirkung nicht mehr geltend zu machen.

Froschlarven, Fische (Karauschen), Frösche sind weniger empfindlich, und Vögel können „saprolisiertes“ Wasser längere Zeit trinken, ohne deutlich geschädigt zu werden.

**Wirkung auf Wirbeltiere.** Wenn auch die Wirkung der Kresole der des Phenols sowohl bei Fröschen als bei Säugetieren sehr ähnlich ist, so zeigen sich doch einige Abweichungen im Gesamtvergiftungsbild, wie aus den folgenden Beschreibungen zu entnehmen ist. Die Wirkung von 0,1 mg p-Kresol, dem giftigsten der drei Isomeren (pro Gramm Frosch [Esculenten] in 1,8proz. Lösung in den Bauchlymphsack), schildert Tollens<sup>1)</sup> folgendermaßen: Es treten zunächst erhöhte Reflexe und vermehrte Hautsekretion auf. Der für die Pikrotoxingruppe charakteristische Kratzreflex ist bisweilen so stark, daß der Frosch beim Berühren der Nasengegend zurückfährt und, beide Hinterbeine nach vorwärts schleudernd, sich rückwärts überschlägt. Häufig nimmt das Tier, ebenfalls als Ausdruck dieser Reflexsteigerung, indem es sich auf ausgestreckte Extremitäten steif hinstellt, eine Stellung ein, die lebhaft an die einer fauchenden Katze erinnert. 25 Minuten nach der Injektion beginnen Krämpfe, die in ihrer

<sup>1)</sup> K. Tollens, Archiv f. experim. Pathol. u. Pharmakol. 52, 227 (1905).

Art denen der Carbonsäurevergiftung zunächst gleichen, aber an Heftigkeit trotz gleicher Höhe der vergiftenden Dosis zunächst zurückstehen. 45 Minuten nach der Vergiftung treten, nachdem schon einige Minuten lang die klonischen Spreizkrämpfe durch häufiges starres Strecken der Hinterbeine unterbrochen waren, typische tetanische Krampfanfälle auf. Schließlich entwickelt sich ein dauerndes Tetanusstadium, das bei dieser Dosis mehrere Stunden anhält, während welcher der Frosch mit kurzen Unterbrechungen in starrer Streckstellung wie bei der Strychninvergiftung, aber mit aufgeblasenem Leibe, verharret. Die Lähmung der hinteren Abschnitte des Zentralnervensystems ist zu dieser Zeit eine vollkommene. Nach 12 Stunden schwindet das tetanische Stadium, die Lähmung und eine Reflexerhöhung bleiben aber noch eine Zeit bestehen. Der weitere Verlauf entspricht dem der Carbonsäurevergiftung.

Das o - Kresol macht erst in Dosen von 0,15 mg pro Gramm Frosch starke Vergiftungserscheinungen, die wieder durch den Charakter der Krämpfe ausgezeichnet sind. Etwa 20—30 Minuten nach der Injektion beginnen unwillkürliche, zuckende Bewegungen des Rumpfes und der Extremitäten, die in ihrer zwecklosen Regellosigkeit an choreatische Bewegungen erinnern. Kompliziert werden diese Krämpfe durch ein schnellschlägiges, grobes Zittern der Füße und Unterschenkel, das jede intendierte Bewegung des Frosches begleitet, so lange die allmählich steigende Lähmung diese nicht unmöglich macht. Dagegen fehlt dieser „Intentionstremor“, so lange das Tier sich ruhig verhält, oder doch die Bewegungen nur durch Krämpfe bedingt sind.

m - Kresol (0,53 proz. Lösung) unterscheidet sich in der Art der Wirkung nicht vom Phenol, ist aber erheblich weniger giftig. Die eben wirksame Dosis liegt bei 0,075 mg, die mittlere bei 0,2 mg. Bei Anwendung der Natriumverbindungen zeigt sich bei den Kresolen wie beim Phenol Abschwächung der reflexsteigernden und Krampfwirkung.

**Vergiftungsbild bei Warmblütern.** Bei der Maus kommt es nach p-Kresol zu heftigerer Giftwirkung erst bei 0,15 mg pro Gramm, der bereits tödlichen Dosis. Das Bild ist zunächst das gleiche wie nach 0,25 mg Phenol. Der Unterschied zeigt sich erst nach etwa 1 Stunde. Während sich die Phenolmaus dann ganz gut erholt hat, ist bei der p-Kresolmaus die Atmung stark verlangsamt. Die Verlangsamung schreitet fort, das Tier verliert die vorher auf kurze Zeit wiedergewonnene Munterkeit. Nach 2 Stunden ist die Atmung sehr mühsam, häufig nimmt sie den Cheyne - Stokesschen Typus an, bis die Maus nach 24 Stunden zugrunde geht.

o - Kresol macht die gleichen Erscheinungen, ist aber nur halb so giftig; die mittlere Dosis beträgt wie bei Phenol etwa 0,25 mg, m - Kresol wirkt auch bei der Maus wie Phenol, ist aber weniger giftig mit 0,35 mg als mittlerer Dosis (Tollens).

Bei Kaninchen hat Meili<sup>1)</sup> schon früher im wesentlichen die gleichen Erscheinungen beobachtet wie Tollens bei der Maus. Hinzuzufügen sind noch das Auftreten von Speichelfluß, Pupillenverengung, starkem Temperaturabfall bis unter 33°, Auftreten von Eiweiß und Blutzylindern im Harn und Diarrhöe sub finem vitae. Bei tödlichen Vergiftungen sterben die Tiere oft erst nach 3—8 Tagen, auch wenn die Vergiftungserscheinungen nach einigen Stunden verschwunden sind.

Chronische Intoxikationen beobachtete Meili, insofern er feststellte, daß mittlere Dosen, die im Einzelversuch nie tödlich wirkten, mehrere Tage hinter-

<sup>1)</sup> W. Meili, Vergleichende Bestimmung der Giftigkeit der drei isomeren Kresole und des Phenols. Inaug.-Diss. Bern 1891,



einander injiziert, den Tod herbeiführten, und daß fast unwirksame Dosen bei regelmäßiger Wiederholung deutliche Symptome und langsame oder unvollständige Rekonvaleszenz bewirkten. Den Unterschied der Giftigkeit der Isomeren fand Meili beim Kaninchen nach seinen subcutanen Injektionen in Paraffinlösung nicht so groß wie Tollens bei der Maus. Die Reihenfolge der Giftigkeit in aufsteigender Linie ist nach ihm m-Kresol, Phenol, o-Kresol, p-Kresol.

Katzen gehen nach Tollens wie durch Phenol so auch durch die Kresole leicht unter starker Dyspnoe zugrunde, ohne daß sonst heftige Erscheinungen auftreten. Pathologisch-anatomisch fand sich in den Lungen ausgedehnte Atelektase, die nur kleine Randpartien frei ließ. Die Reihenfolge der Giftigkeit ist auch hier die gleiche für die Isomeren wie bei den anderen Säugetieren.

Die folgende Tabelle gibt eine vergleichende Übersicht der tödlichen Dosen nach den Arbeiten von Tollens und Meili, wobei auch die Versuche mit technischen Kresolseifenlösungen eingeschlossen sind. Die Kaninchenversuche von Meili sind allerdings nicht unbedingt vergleichbar, weil Lösungen in Paraffin benutzt wurden, während die anderen Angaben sich auf wässrige Lösungen beziehen.

Tabelle der tödlichen Dosen in Gramm Substanz pro Kilogramm Tier (subcutan):

	Frosch	Maus	Katze	Kaninchen
Phenol . . . . .	0,1	0,35	0,09	0,5
p-Kresol . . . . .	0,15	0,15	0,08	0,3
o-Kresol . . . . .	0,20	0,35	0,09	0,45
m-Kresol . . . . .	0,25	0,45	0,12	0,5
Natriumphenolat auf Phenol berechnet . .	0,1	0,35	—	—
Natriumkresolat p . . . . .	0,15	0,15	—	—
„ o . . . . .	0,20	0,35	—	—
„ m . . . . .	0,25	0,45	—	—
auf Kresole berechnet				
Cresol. crudum I . . . . .	0,2	0,35	—	—
„ „ II . . . . .	0,2	0,25	—	—
„ „ III . . . . .	0,2	0,2	—	—
Liq. Cresol. sapon. I . . . . .	0,15	0,3	—	—
„ „ „ II . . . . .	0,15	0,25	—	—
„ „ „ III . . . . .	0,15	0,2	—	—
auf Kresol berechnet				

Bei intraperitonealer Einspritzung an Meerschweinchen beobachteten Chassevant und Garnier<sup>1)</sup> wesentlich anderes Verhalten der Giftigkeit. Die tödliche Dosis betrug für m- und p-Kresol 0,1 für Phenol 0,3, für o-Kresol 0,36 g pro Kilogramm. Dagegen scheinen Meerschweinchen subcutan große Quantitäten von Kresolen zu vertragen. So sah Schütz<sup>2)</sup> vollkommene Erholung nach 0,75 g m-Kresol pro Kilogramm, und Laubenheimer bezeichnet 3 g Lysol (entsprechend etwa 1,5 g Rohkresol) als tödliche Dosis.

Über die bei Hunden toxische und letale Dosis reiner Kresole machte zwar Wandel<sup>3)</sup> einige Angaben; aber da die Darreichung per os erfolgte und hierbei der Füllungszustand des Magens eine wichtige Rolle spielt, da ferner bei

<sup>1)</sup> A. Chassevant et M. Garnier, Archives de pharmacodynamie **14**, 93 (1905).

<sup>2)</sup> H. Schütz, Vergleichende Untersuchungen über einige Kresolpräparate mit besonderer Berücksichtigung des m-Kresols. Inaug.-Diss. Halle 1896.

<sup>3)</sup> Wandel, Archiv f. experim. Pathol. u. Pharmacol. **56**, 161 (1907).

mehreren von Wandels Versuchen Komplikationen hinzukamen, geben sie keine sichere Unterlage für eine exakte Dosierung.

Nach Versuchen von Rost<sup>1)</sup> an Hunden, Kaninchen und Meerschweinchen wirken Kresolpräparate wie Saprol und Lysol entsprechend ihrem Gehalt an Kresolen giftig, so daß sich ihr Kresolgehalt durch den Tierversuch leicht feststellen läßt.

Für die Giftigkeit der Kresole beim Menschen lassen sich schwer bestimmte Angaben machen. Die sehr wechselnden Erfahrungen beziehen sich auf Kresolpräparate, hauptsächlich das Lysol, mit dem Vergiftungen und Selbstmorde außerordentlich häufig vorkommen. Das Vergiftungsbild ist dem bei Säugtieren beobachteten und dem der Phenolvergiftung beim Menschen ähnlich, auch was die Veränderungen im Respirationstrakt angeht. Die motorischen Reizerscheinungen treten gegenüber den Lähmungserscheinungen im ganzen zurück, die Nierenschädigungen sind häufiger als nach Carbolsäure<sup>2)</sup>.

**Lokale Wirkung und Wirkung auf einzelne Organe.** Eine genauere Analyse der Wirkungsart reiner Kresole liegt in der Literatur bisher nicht vor. Nur für das Lysol hat Kochmann<sup>3)</sup> diese Analyse teilweise durchgeführt, wobei berücksichtigt werden muß, daß die mit eingeführten Seifen an der Wirkung beteiligt sein können.

An der Haut des Unterarms bewirkt ein Tropfen unverdünntes Lysol schon nach 1 Stunde Brennen und bald darauf geringe Rötung; die Sensibilität ist etwas vermindert, aber nicht aufgehoben. Größere Mengen können an der unversehrten Haut Ätzung mit Abstoßung der Epidermis und sehr schmerzhaftes Dermatitis hervorrufen [Trabandt<sup>4)</sup>]. An der Zungenschleimhaut kommt dazu weißliche Verfärbung und Abstoßung des Epithels. 1—2proz. Lysollösungen bewirken an den Händen ein viel geringeres Gefühl der Taubheit als Phenollösungen. In den Conjunctivalsack des Kaninchens gebracht, rufen 5 Tropfen 10proz. Lösung sofort Rötung und Schwellung der Bindehaut, Trübung der Cornea, Erlöschen des Cornealreflexes bei verstärktem Conjunctivalreflex hervor. Die Spannung des Auges ist erhöht, die Pupille stark verkleinert, der Pupillarreflex auf Lichteinfall nicht auslösbar. Es entwickelt sich eine eitrige Conjunctivitis, die nach etwa 36 Stunden abgeklungen ist.

An den Schleimhäuten des Intestinaltrakts und der oberen Respirationswegen werden durch unverdünntes Lysol Ätzungen sehr verschiedenen Grades erzeugt, wie Tierexperimente und Vergiftungen am Menschen [Kathe<sup>5)</sup>] übereinstimmend zeigen: von eben beginnender Nekrose der Epithelien an bis zur Bildung von Pseudomembranen. Die Erscheinungen der reaktiven Entzündung sind meist ausgesprochener als nach Phenolätzung.

**Blut.** Als lokale Wirkungen im weiteren Sinne dürfen wohl auch die von Wandel (l. c.) an Hunden beobachteten ausgedehnten Thrombosen und Blutungen im Pfortadergebiet angesehen werden, die in einem Falle sogar zur Gefäßruptur eines thrombosierten Pfortaderastes mit tödlichem Ausgang führte. In einem akut verlaufenen Fall einer o-Kresolvergiftung sah Wandel sofort nach dem Tode Zerstörungen der roten Blutkörperchen, Hämoglobinämie und

<sup>1)</sup> E. Rost, Arbeiten a. d. Kais. Gesundheitsamt **47**, 240 (1914).

<sup>2)</sup> Zur Kasuistik der Lysolvergiftungen vgl. die Dissertationen von P. Kayser. Berlin 1903, Gérome, Leipzig 1906, Ballerstedt, Leipzig 1909, Hochstetter, München 1910, sowie die bei Wandel u. Kochmann angegebenen Arbeiten.

<sup>3)</sup> M. Kochmann, Arch. internat. de pharmacodyn. **14**, 401 (1905) dort Lit.

<sup>4)</sup> Trabandt, Therapeut. Monatshefte **10**, 404 (1896).

<sup>5)</sup> E. Kathe, Virchows Archiv **185**, 132 (1906), dort Lit., namentlich der pathologisch-anatomischen Veränderungen,

massenhaft desquamierte Zellen der Capillaren im Blute, die wohl die Thromben mit veranlaßten.

Von den resorptiven Wirkungen stehen im Vordergrund die auf das Zentralnervensystem und den motorischen Apparat: unkoordinierte Bewegungen, Reflexübererregbarkeit und Irradiation der Reflexe, Muskelflimmern, klonische Krämpfe, die auf reflektorische Reizung eine Verstärkung erfahren, aber durch sie allein nicht ausgelöst werden, bei herabgesetztem Muskeltonus (Chassevant und Garnier). Für die motorischen Reizsymptome dürfte das beim Phenol Gesagte auch hier gelten. Die Lähmungserscheinungen sieht Kochmann als rein zentral bedingt an, weil er im Lähmungsstadium durch faradische Reizung sowohl vom Muskel wie vom Nerven aus normale Zuckungen auftreten und Ausschaltung eines Beines aus der Zirkulation beim Frosche ohne Wirkung sah. Baglioni<sup>1)</sup> dagegen fand, daß nach Unterbindung einer Arteria ischiadica die Lähmung in dem operierten Bein später auftrat, und daß beim durchspülten Frosch die Restitution bzw. das Wiederauftreten klonischer Zuckungen im gelähmten Bein mit ausgeschalteter Zirkulation schneller erfolgte. Danach beträfe die Lähmung zunächst die motorischen Nervenendigungen, dann erst die motorischen Zentra.

**Zirkulation.** Beim Beginn der Krämpfe tritt beim Kaninchen eine Blutdrucksteigerung ein, die nach Curarisierung ausbleibt. Es folgt eine kontinuierliche Senkung durch Lähmung des Vasomotorenzentrums, das durch schmerzhaft Reizung nicht mehr, durch den Erstickungsreiz aber noch eine Zeitlang erregbar bleibt. Kompression der Bauchaorta hebt den Blutdruck wieder. Während der Blutdrucksteigerung ist die Pulszahl vermehrt, auch nach Vagusdurchschneidung. Die Frequenzsteigerung beruht wohl auf einer indirekten Acceleransreizung durch die Krämpfe, sie bleibt beim curarisierten Tier aus. Erst in späteren Stadien der Vergiftung leidet auch das Herz selbst, worauf namentlich die anatomischen Veränderungen, beim Menschen geringgradige braune Atrophie, Durchsetzung der Muskelzellen mit feinsten Fetttröpfchen (Kathe) hinweisen.

**Atmung.** Im Gegensatz zu anderen Autoren (Meili, Tollens) sah Kochmann die Atemfrequenz gleich zu Beginn der Vergiftung zunehmen, bei Beginn der Zuckungen sich weiter steigern, um dann wieder abzunehmen, aber nicht bis zur Norm. Das Volumen pro Minute war beim Einsetzen der Krämpfe aufs Doppelte erhöht, die einzelnen Atemzüge flacher. Zehn Minuten nach Einbringen der letalen Dosis in den Magen war das Volumen des einzelnen Atemzugs beim Kaninchen von 7,6 auf 5,7 ccm, nach 80 Minuten auf 2,5 ccm gesunken. Nach 1½ Stunden trat Atemstillstand und 12 Minuten später Herzstillstand ein.

Hale<sup>2)</sup> fand bei intraspinaler Injektion von etwa 2 ccm Serum, das mit 0,5% Trikresol versetzt war, pro Kilogramm Tier (Hund und Katze), als Wirkungen des Trikresols nach vorübergehender Erregung Verlangsamung, Abflachung und temporären, schließlich dauernden Stillstand der Atmung und spricht dem Kresol eine das Respirationszentrum lähmende Wirkung zu. Auer<sup>3)</sup> deutet die Wirkung auf die Atmung in ähnlichen Versuchen am Hunde und Affen dagegen als Erregung fördernder und hemmender Einflüsse auf das Respirationszentrum und nicht als Lähmung, da bei Tieren mit intratrachealer Lufteinblasung vollkommene Erholung eintritt. Auch eine Erregung des Vagus-

<sup>1)</sup> S. Baglioni, Zeitschr. f. allgem. Physiol. **3**, 328 (1904).

<sup>2)</sup> W. Hale, Bull. Hyg. Labor. U. S. P. H. 1913, Nr. 91, 5; zit. n. Auer.

<sup>3)</sup> J. Auer, Journ. of exper. med. **21**, 43 (1915).



zentrums mit starker Pulsverlangsamung, die nach Vagusdurchschneidung oder Atropinisierung ausbleibt, und eine Hemmung der vasoconstrictorischen oder Erregung von vasodilatatorischen Zentren, die auch nach Vagusdurchschneidung zur Blutdruckerniedrigung führt, nimmt Auer an. Endlich beobachtete er auch gleichzeitige Reizung des Vagus- und Vasomotorenzentrums mit starker Blutdruckerhöhung und Pulsverlangsamung. In allen Fällen führte Lufteinblasung zu voller Erholung.

Darm. Auf den überlebenden Meerschweinchendarm wirkt p- und o-Kresol wie Phenol (Guggenheim).

Zellschädigungen in Organen. Außer den Schädigungen des Bluts und der resorbierenden Gefäße (s. o.) und deren Folgeerscheinungen (Ekchymosen usw.) findet man namentlich in der Leber Zellveränderungen von leichter Degeneration bis zum totalen Zellerfall wie bei der gelben und roten Atrophie (Wandel).

Die Niere bietet das Bild einer parenchymatösen Nephritis oder parenchymatösen Degeneration mit Koagulationsnekrose. Die Glomeruli sind wenig, die Tubuli contorti am stärksten betroffen (Kathe). Auch hämorrhagische Nephritis ist öfter bei Vergiftungsfällen beobachtet.

Resorption, Ausscheidung, Verteilung und Veränderung im Organismus. Die Kresole werden zum mindesten in Form des Lysols bei jeder Applikationsweise resorbiert auch von der unversehrten Haut aus, wie die anästhesierende Wirkung zeigt (Kochmann). Bei der Aufnahme per os erfolgt die Resorption sehr schnell, bei Kaninchen und Hunden können schon nach 2 Minuten Krampfanfälle auftreten. Bei subcutaner Injektion treten die ersten Wirkungen erst etwa nach  $\frac{1}{2}$  Stunde auf, weil nach Kochmanns Ansicht sich im subcutanen Gewebe zunächst eine sphärische Quaddel mit Verätzung der Umgegend bildet und so die Resorption mechanisch erschwert wird.

Die Ausscheidung erfolgt in erster Linie im Urin in Form gepaarter Schwefelsäuren und Glykuronsäuren [Baumann und Schüler, Külz s. bei Phenol, Neuberg und Kretschmer<sup>1)</sup>]. Nach Dubin (l. c.) ist die Paarung nach Kresolfütterung bei Hunden stärker als nach Phenolaufnahme. Es findet aber auch eine Ausscheidung nach dem Mageninnern bei subcutaner Injektion statt (Kochmann) sowie eine reichliche Ausscheidung durch die Galle sowohl in Form gepaarter Glykuronsäure [Bial<sup>2)</sup>] wie in unveränderter Form [Wandel<sup>3)</sup>], so daß auf diesem Wege die Gelegenheit zu einem Kreislauf des Giftes gegeben ist. In den Faeces findet sich nach Kresolaufnahme keine wesentliche Vermehrung gegen die Norm. Quantitative Bestimmungen [Blumenthal<sup>4)</sup>] haben ergeben, daß die Kresole aus dem Blut relativ schnell verschwinden und in allen Organen in höherer Konzentration anzutreffen sind als im Blute, ganz besonders in der Leber (z. B. Blut 0,027%, Leber 0,08%). Im Gehirn fand Blumenthal keine besonders hohen Werte, dagegen fand Wandel bei einem Hunde, der bei der Aufnahme von o-Kresol viel davon in die Lunge aspiriert hatte und nach 15 Minuten starb, nicht weniger als 0,2% gegen 0,024% im Gesamtblut und 0,037% im Pfortaderblut. Die Mengen des gebundenen Kresols sind namentlich groß in der Leber, was gut mit der auch sonst experimentell erhärteten Tatsache übereinstimmt, daß dort der Hauptsitz der Paarungsvorgänge ist.

Auch zu dem Fettgewebe zeigen die Kresole eine besonders große Affinität (in einem Falle 0,092% gegen 0,031% im Gehirn und 0,077% in der Leber).

<sup>1)</sup> C. Neuberg u. E. Kretschmer, *Biochem. Zeitschr.* **36**, 15 (1911).

<sup>2)</sup> M. Bial, *Arch. f. experim. Pathol. u. Pharmakol.* **56**, 416 (1907).

<sup>3)</sup> O. Wandel, *ebenda* **56**, 420 (1907).

<sup>4)</sup> F. Blumenthal, *Biochem. Zeitschr.* **1**, 135 (1906).

Von dieser Beobachtung ausgehend, stellte Friedländer<sup>1)</sup> fest, daß Kaninchen, die tödliche Dosen von Lysol in Öl statt in Wasser erhielten, am Leben blieben, und mit dieser Versuchsanordnung zeigten Blumenthal und Jacoby<sup>2)</sup> die Bedeutung der Konzentration der Kresole im Gehirn für den tödlichen Ausgang der Vergiftung. Der Kresolgehalt des Gehirns bei den Wasser-tieren betrug 0,0049—0,0057 im Augenblick des Todes, bei den gleichzeitig getöteten Öltieren 0,0014—0,0031 g. Worauf der Einfluß des Ölzusatzes auf den geringeren Kresolgehalt des Blutes beruht, erscheint mir noch unentschieden. Blumenthal und Jacoby machen die Annahme, „daß die gleichzeitige Resorption von Kresol und Öl aus dem Magen eine Ablagerung von Kresol in den Organzellen hindert und so in der Blutbahn selbst resp. in dem Gewebe noch die schützende Wirkung des Öls sich zeigt“, und weisen die andere Annahme, daß das Kresol, mit Öl vermischt, langsamer resorbiert wird, zurück, weil die Ausscheidung innerhalb 24 Stunden eher größer ist als bei Aufnahme wässriger Lysollösung. Meines Erachtens kann aber die 24stündige Ausscheidung für die Geschwindigkeit der Resorption in den ersten 24 Stunden nach der Aufnahme nichts beweisen. Außerdem läßt es sich schwer vorstellen, daß das Fettquantum, das sich im Blut befindet, nach der Resorption der Lysol-Ölmischung groß genug sein sollte, um die Verteilung der Kresole zwischen Blut und lipidreichen Organen wesentlich zu beeinflussen.

Die Menge von Kresolen, die an Schwefelsäure oder Glykuronsäure gepaart ausgeschieden werden, beträgt bei Menschen 20—25%, bei Hunden 30, 35, 48% der aufgenommenen Menge. Derselbe Hund, der bei Lysolfütterung 48% ausscheidet, entleert nach subcutaner Zufuhr nur 36%. Auch hier mag die Schnelligkeit der Resorption von Bedeutung sein (Blumenthal). Jonescu<sup>3)</sup> fand nach Fütterung von je 1 g der drei isomeren Kresole an einen Hund vom m-Kresol 46,5—50%, vom o-Kresol 30—35%, vom p-Kresol 23,5—27% wieder im Harn. In 24 Stunden war die Ausscheidung beendet. Je weniger giftig das Kresol war, desto mehr wurde unverbrannt als gepaarte Verbindung ausgeschieden.

Das Verhalten der drei Isomeren im Organismus des Hundes unterscheidet sich weiter dadurch, daß vom p-Kresol nach Preusse<sup>4)</sup> etwa 10% zu p-Oxy-

benzoesäure  $\text{C}_6\text{H}_4 \begin{matrix} \text{OH} (1) \\ \text{COOH} (4) \end{matrix}$ , vom o-Kresol ein Teil zu Hydrotoluchinon  $\text{C}_6\text{H}_3 \begin{matrix} \text{OH} (1) \\ \text{CH}_3 (2) \\ \text{OH} (4) \end{matrix}$  oxydiert wird, während vom m-Kresol kein ähnliches Oxyda-

tionsprodukt aufgefunden wurde. Die Ausscheidung des Hydrotoluchinons kann sich in einer Dunkelfärbung des Harns äußern, wie sie auch bei Lysolvergiftungen gelegentlich gefunden wird [Matter<sup>5)</sup>].

Zur Entgiftung der Kresole werden ähnlich wie beim Phenol (s. S. 36 ff.) gleichzeitig Schwefelsäure und Glykuronsäure als Paarlinge herangezogen. Bemerkenswert ist die von Blumenthal bei Lysolvergiftung beobachtete sehr starke Linksdrehung des Harns (— 6,6% auf Traubenzucker berechnet), die zu einer Zeit auftritt, wenn noch ungepaarte Schwefelsäure ausgeschieden wird. Daß bei der Einwirkung einer Substanz, die durch die Paarungsvorgänge in den intermediären Stoffwechsel energisch eingreift und die anatomisch nachweisbare schwere Veränderungen in den Leberzellen erzeugt, der Gesamtstoff-

<sup>1)</sup> R. Friedländer, *Therapeut. Monatshefte* **21**, 274 (1907).

<sup>2)</sup> F. Blumenthal u. E. Jacoby, *Biochem. Zeitschr.* **7**, 40 (1908).

<sup>3)</sup> D. Jonescu, *Biochem. Zeitschr.* **1**, 399 (1906).

<sup>4)</sup> C. Preusse, *Zeitschr. f. physiol. Chemie* **5**, 57 (1881).

<sup>5)</sup> O. Matter, *Hofmeisters Beiträge* **10**, 251 (1907).

wechsel beeinflußt wird, erscheint fast selbstverständlich. Nachgewiesen ist bisher nur eine Verminderung der Ammoniaksalze im Harn (Jonescu) und wahrscheinlich gemacht eine Verminderung der Gesamtschwefelsäure, die Blumenthal auf eine herabgesetzte Oxydation bezieht.

m - Kresol - Acetat,  $C_6H_4 \begin{matrix} \swarrow CH_3 \\ \searrow O \cdot CO \cdot CH_3 \end{matrix} (1)$ .

m-Kresol-Acetat wurde von Sulzberger in der Absicht dargestellt, von dem wenigst giftigen der drei Isomeren ausgehend eine Verbindung zu erhalten, die durch Deckung der Hydroxylgruppe noch weniger giftig sein und dabei die antiseptischen Eigenschaften des Kresols besitzen sollte. Es wurde von Greenwald<sup>1)</sup> pharmakologisch geprüft.

Das Acetat ist eine farblose, ölige Flüssigkeit vom Siedepunkt 212° und angenehmem Geruch. Es ist unlöslich in Wasser und Glycerin, mit den gewöhnlichen organischen Lösungsmitteln mischbar, durch schwache Säuren wird es nur wenig hydrolysiert.

Beim Schütteln von Eiweißlösung mit einigen Tropfen des Esters tritt nur eine partielle Gerinnung von Eiweiß an der Oberfläche der Tropfen ein, der größte Teil der Eiweißlösung bleibt ungeronnen.

Die antiseptische Wirkung ist nur mangelhaft geprüft durch Feststellung der Zusatzmengen, die Peptonbrühe vor Fäulnis bewahren. Sie sollen ungefähr ebenso groß sein wie die von reinem m-Kresol, ohne daß eine Spaltung des Esters stattfände.

Bei Fröschen, als Emulsion in Glycerinwasser in den Lymphsack gebracht, ist das Acetat ebenso giftig wie m-Kresol selbst, die Vergiftungserscheinungen sind die gleichen.

Am Hunde wirkt es bei Darreichung per os auch annähernd ebenso giftig. Das Fehlen von lokalen Reizerscheinungen und anatomischen Veränderungen der Magenschleimhaut und andererseits die bei den Obduktionen gefundene Kongestion der Darmschleimhaut spricht dafür, daß der Ester im Magen nicht angegriffen und erst im Darm gespalten wird. Eine lokale Reizung beim Aufbringen auf die äußere Haut wurde nicht beobachtet. Subcutane Injektion von mehreren Gramm des Esters wurden im allgemeinen gut ertragen, in einem Falle bildete sich an der Injektionsstelle ein großer Absceß.

Nach diesen Angaben läßt sich nicht behaupten, daß die Wirkungen des Kresolacetats den Absichten des Darstellers entsprächen, zumal die antiseptische Wirkung nach dem physikalisch-chemischen und toxikologischen Verhalten angezweifelt werden muß und die Beobachtungen darüber, wie erwähnt, ungenügend sind.

Die Ausscheidung beim Hund erfolgt in gleicher Weise wie die des m-Kresols in Form von gepaarten Schwefel- und Glykuronsäuren des Kresols und der entsprechenden Dioxytoluole. Daneben ist die Ausscheidung einer kleinen Menge m-Oxybenzoesäure sehr wahrscheinlich gemacht.

### 3. Die höheren Homologen des Phenols und die Halogenphenole.

Die höheren einwertigen Phenole und die einwertigen Phenole, in welchen Kernwasserstoffe durch Halogen substituiert sind, sind wesentlich als Desinfizienten von Interesse. Namentlich von Bechhold und Ehrlich<sup>2)</sup> und von Laubenheimer (l. c.) sind vergleichende Untersuchungen über die Desinfek-

<sup>1)</sup> J. Greenwald, Journ. of pharmacol. and exper. ther. **2**, 513 (1911).

<sup>2)</sup> H. Bechhold u. P. Ehrlich, Zeitschr. f. physiol. Chemie **47**, 173 (1906).



tionswirkung zahlreicher Phenolderivate durchgeführt, die gewisse Schlüsse auf die Beziehung zwischen chemischer Konstitution und Desinfektionswirkung zulassen, und die zum Teil mit orientierenden Versuchen über Giftwirkungen an Säugetieren verknüpft sind. Die unten folgenden Tabellen, die zum Teil den genannten Arbeiten entnommen, zum Teil nach deren Resultaten zusammengestellt sind, orientieren über diese Beziehungen. Die Beobachtungen über einige nicht in dieses Kapitel hineingehörende Verbindungen sind der Vollständigkeit halber mit aufgenommen.

Über die Beziehungen zwischen Desinfektionswirkung und Capillaraktivität hat Berczeller<sup>1)</sup> eine Reihe stalagmometrischer Versuche angestellt, in die auch zweiwertige Phenole und Naphthole sowie Nichtphenole einbezogen sind. Im ganzen ergab sich entsprechend der Traubeschen Lehre ein Zusammenhang derart, daß die stärkeren Desinfizienten die Oberflächenspannung stärker erniedrigten.

Nur für einige Monohalogenderivate des Phenols sowie für die als höchst wirksame Antiseptica erkannten Substanzen m-Xylenol, Chlor-m-Kresol und namentlich Thymol liegen etwas eingehendere Untersuchungen an Säugetieren vor.

**Monochlorphenole.** Nur die o- und p-Verbindung sind in ihren Wirkungen auf Frosch, Meerschweinchen und Ratte von Binet (l. c.) untersucht. Sie zeigen kaum Unterschiede in der Wirkung und dem Grad der Giftigkeit und sind giftiger als das Monochlorbenzol, weniger giftig als das Phenol; namentlich treten im Vergleich mit diesem die motorischen Reizerscheinungen zurück.

Die Desinfektionswirkung der drei Isomeren ist von Karpow<sup>1)</sup> an Milzbrandsporen geprüft. Sie wirken erheblich stärker als Phenol, am stärksten die p-Verbindung, dann folgen m- und o-Chlorphenol. 1—2proz. Lösungen töten die Sporen schneller als 5proz. Phenollösungen.

In Salbenform wurden die Chlorphenole auf Veranlassung Nenckis von Tschourilow<sup>2)</sup> gegen Erysipel verwandt.

Beim Frosch tritt nach Einspritzung der 1proz. wässrigen Lösung schnell Muskelschwäche mit ataktischen Zuckungen und stoßweise erfolgenden Bewegungen der Glieder auf; allmählich tritt vollkommene Lähmung ein. Reiz- und Lähmungswirkung betreffen in erster Linie das Rückenmark. Im vorgerückten Stadium wird der Herzschlag schwächer und verlangsamt, das Herz bleibt in Diastole stehen; die Nerven und Muskeln werden ebenfalls gelähmt. Die tödliche Dosis liegt für Wasserfrösche zwischen 0,015 und 0,02 pro 100 g.

Die Wirkung auf Ratten und Meerschweinchen nach subcutaner Einspritzung einer Gummiemulsion der in wenig Alkohol gelösten Substanzen gleicht durchaus der des Phenols in bezug auf die Reiz- und Lähmungserscheinungen, wobei die ersten abgeschwächt sind. Die tödliche Dosis pro Kilogramm beträgt 0,8—1,2 g (gegenüber 0,5—0,6 g Phenol), für Kaninchen 0,95 g o-Chlorphenol nach Karpow.

Bei der Sektion findet man die wichtigsten Veränderungen an der Niere, Blutzylinder in den geraden Harnkanälchen und blutigen Urin, daneben öfter Kongestion der Lunge, Darmblutungen und fettige Infiltration der Leber. Spektroskopische Veränderungen des Blutes treten nicht auf.

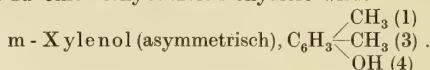
o - Bromphenol ist weniger giftig, die letale Dosis für die untersuchten Warmblüter beträgt 1,5—1,8 g pro Kilogramm. Die motorischen Reizerscheinungen sind weniger stark als bei den Chlorderivaten.

<sup>1)</sup> G. Karpow, Arch. des scienc. biol. St. Petersburg 2, 304 (1893).

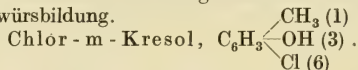
<sup>2)</sup> J. Tschourilow, ebenda 2, 329 (1893).

o- und p-Jodphenol wirken erst in Dosen von 4 g pro Kilogramm subcutan tödlich, sie scheinen langsam resorbiert zu werden, denn intraperitoneal sind sie erheblich wirksamer. Die Reizerscheinungen beschränken sich auf ganz leichte Zuckungen und Zittern. Die Atmung wird bald geräuschvoll und spärlich, als ob sie durch Schleimanhäufung in den Bronchien behindert wäre. In den Lungen findet sich auch häufig starke Kongestion mit Ekchymosen; die Nieren- und Blutbefunde sind die gleichen wie nach Chlor- und Bromphenol.

Die Ausscheidung von o- und p-Chlorphenol erfolgt beim Hunde zu 85—90% in Form von gepaarter Schwefelsäure. Daneben wird wohl ein Teil als gepaarte Glykuronsäure ausgeschieden, da nach Kütz (zit. n. Karpow) der Urin links dreht. Die Dunkelfärbung des Harns spricht dafür, daß weiterhin ein Teil zu Chlordioxybenzolen oxydiert wird.



Die Versuche Laubenheimers erstrecken sich ausschließlich auf subcutane Injektionen an Meerschweinchen. Die Substanz wurde in 50proz. Lösung in ricinolsaurem Kali verwendet. Nach Injektion von 1,25 g Xylenol pro Kilogramm Tier treten bald Zuckungen in der Kopfmuskulatur und in den vorderen Extremitäten auf, die etwa 5 Stunden anhalten; dann erfolgt Erholung. 1,75 g bewirken nach  $\frac{1}{2}$  Stunde heftigste allgemeine klonische Krämpfe und Tod nach 10 Stunden. Eine 1proz. Lösung, in den Conjunctivalsack des Kaninchens gebracht, verursacht etwa 5 Stunden anhaltende Lichtscheu und geringe Injektion der Conjunctivalgefäße, die nach 16 Stunden geschwunden ist. Die unverdünnte Lösung macht an der Injektionsstelle Nekrosen mit Geschwürsbildung.



Die Verbindung entsteht durch Einwirkung von Sulfurylchlorid auf m-Kresol und krystallisiert aus Petroläther in Nadeln vom Schmelzpunkt 52—53° und Siedepunkt 236°.

4 g pro Kilogramm Tier, in der gleichen Weise wie das Xylenol verabreicht, töten ein Meerschweinchen unter den gleichen Erscheinungen nach 8 Stunden. An der Injektionsstelle tritt erst Rötung, dann Nekrose auf, bei nicht tödlichen Dosen entwickelt sich ein Geschwür mit schmierig belegtem Grunde, das unter Narbenbildung abheilt. Die lokale Wirkung 1proz. Lösung am Kaninchenauge ist gering (Laubenheimer).

Nach den weiteren Untersuchungen von Zahn<sup>1)</sup> erweist sich das Phobrol — unter diesem Namen kommt die genannte Auflösung von Chlor-m-Kresol in ricinolsaurem Kali in den Handel — bei Fröschen ebenfalls weniger giftig als das Lysol. Die motorischen Reizerscheinungen sind selbst nach Injektion von 1 ccm 2proz. Lösung bei einer mittelgroßen Esculenta gering und treten erst nach etwa 1 Stunde auf, die Lähmungserscheinungen sind ausgesprochen, der Herzschlag kräftig, aber etwas verlangsamt.

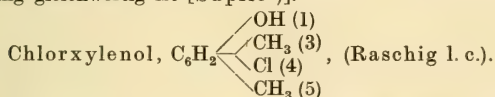
Um ein Kaninchen nach  $7\frac{1}{2}$  Stunden zu töten, sind 16 ccm Phobrol (ad 50, subcutan) nötig. Leichte Zitterbewegungen können auftreten, aber auch ganz fehlen. Nach mehreren Stunden treten Lähmungen in den hinteren Extremitäten auf. Der Tod erfolgt durch Atemstillstand. Per os wurden sogar 20 ccm bei vollem Magen ertragen, ohne Vergiftungserscheinungen hervorzurufen. In Wasser suspendiertes Chlor-m-Kresol scheint schon in erheblich kleineren Dosen

<sup>1)</sup> K. Zahn, Med. Klinik 1912, Nr. 47.

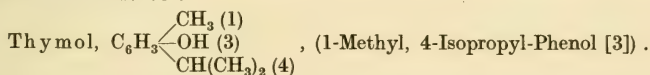
Zuckungen und Lähmungen auszulösen. Intraperitoneal tötet schon 1 cem Phobrol in 50 cem Wasser ein Kaninchen unter schnell eintretender Lähmung und völliger Narkose in etwa 2 Stunden. Zur intravenösen Injektion ist die Phobrol-lösung ungeeignet, weil 4proz. ricinolsaures Kalium allein eine tödliche Blutdrucksenkung hervorruft. In ölsaurem Natron gelöst und mit physiologischer Kochsalzlösung auf einen Gehalt von 1% Chlor-m-Kresol verdünnt, bewirken 30 cem (also 0,3 cem Substanz) innerhalb 1 Stunde injiziert, ein allmähliches Sinken des Blutdrucks von 120 auf 70 mm, dann Reflexlosigkeit, Lähmung, an den hinteren Extremitäten beginnend, wellenförmige Blutdruckschwankungen, Tod nach  $1\frac{1}{2}$  Stunden.

Auch bei Katzen und Hunden sind Dosen von Phobrol, die als Lysol tödlich sind, ohne Wirkung.

Außer dem Phobrol ist unter dem Namen „Grotan“ ein weiteres, chlor-kresolhaltiges Desinfektionsmittel in den Handel gebracht. Es ist eine feste Doppelverbindung von p-Chlor-m-Kresolnatrium mit p-Chlor-m-Kresol, die beim Auflösen in Wasser in die beiden Komponenten zerfällt [Schottelius<sup>1)</sup>]. Es zeigt selbst als Brei auf die Haut gebracht, kaum eine Reizwirkung und keine Ätzwirkung. Hunde vertragen subcutan und intraperitoneal mehrere Gramm ohne dauernde Schädigung. Dabei ist die Desinfektionswirkung so stark, daß eine 0,4proz. Lösung etwa einer 2proz. Lysol-lösung gleichwertig ist [Süpfle<sup>2)</sup>].



In ähnlicher Weise vereinigt die Eigenschaften hoher Desinfektionskraft mit geringer Giftigkeit das molekulare Gemisch aus Chlorxylenol und Chlor-kresol, das als Seifenlösung unter dem Namen „Sagrotan“ gebraucht wird. Nach Schottelius<sup>3)</sup> wirkt es ungefähr doppelt so stark desinfizierend wie Lysol; 10 g pro Kilogramm Hund erwiesen sich als unschädlich. Schottelius prüfte am normalen Hund den Einfluß großer Sagrotangaben auf den Bakteriengehalt des Kots, fand aber höchstens eine vorübergehende Verminderung des Keimgehalts nach einmaliger bzw. dreimaliger Verabreichung. Systematische Versuche über die Darmdesinfektionswirkung des Sagrotans liegen in- dessen noch nicht vor.



Das im Öl des Gartenthymians, *Thymus vulgaris*, der nordamerikanischen Labiate *Monarda punctata* und der ostindischen Umbellifere *Ptychotis ajowan* vorkommende Thymol wird aus dem Thymianöl (und Ajowanöl) gewonnen. Man schüttelt das Öl mit Natronlauge, hebt das ungelöste Thymen usw. ab, fällt die alkalische Lösung mit Salzsäure und krystallisiert das gefällte Thymol aus Eisessig um. Die aromatisch riechenden, monoklinen oder hexagonalen Krystalle schmelzen bei  $51,5^\circ$  und sieden bei  $231,8^\circ$ ; sie lösen sich in 1200 Teilen kalten, in 900 Teilen siedenden Wassers, leicht in Alkohol und Äther. Seine Capillaraktivität ist außerordentlich groß (Berczeller l. c.). Eine eiweißfällende

<sup>1)</sup> M. Schottelius, Münch. med. Wochenschr. (1912), Nr. 49.

<sup>2)</sup> K. Süpfle, Münch. med. Wochenschr. (1917), Nr. 1. Feldärztl. Beilage.

<sup>3)</sup> M. Schottelius, Archiv f. Hygiene 82, 76 (1914).



Wirkung ist bei den dünnen Lösungen des Thymols in Wasser, die sich herstellen lassen, nicht zu beobachten.

Seitdem L. Lewin<sup>1)</sup> im Jahre 1875 das Thymol als antiseptisches und anti-fermentatives Mittel empfohlen hat, sind stark voneinander abweichende Urteile über seine Einwirkung auf Bakterien und auf Enzyme veröffentlicht worden (Fermi, Fermi und Pernossi, Treyer, Kaufmann<sup>2)</sup>, Schmidt<sup>3)</sup>, Laubenheimer l. c.). Eine mäßige Herabsetzung der Wirkung verschiedener Fermente, von Speicheldiastase und Trypsin, ist durch quantitative Versuche festgestellt (Pugliese, Schlesinger, Kaufmann), während Hefemaltase- (E. Fischer) und Pepsinwirkung (Lewin) nicht geschädigt werden soll.

Nach E. W. Schmidt tritt bei Paramaecien und Infusorien im Flüssigkeitstropfen, dem Thymolwasser zugesetzt wird, nach wenigen Minuten Zerfließung ein, in einer Konzentration wird

1 : 3000

die Hefegärung aufgehoben (Bernacki); dagegen behalten *Bacillus fluorescens liquefaciens* und *Bacillus vulgaris* Hauser in gesättigtem Thymolwasser tagelang ihre volle Beweglichkeit. In peptonhaltigen Lösungen von Eiweißkörpern sah Schmidt, entgegen den früheren Anschauungen über die antiseptische Kraft des Thymols, nach 24—48 Stunden kräftige Fäulnis eintreten. Er kommt zu dem Schlusse, daß das Thymol nicht imstande ist, Medien, die zugleich einen guten Nährboden für Bakterien abgeben, von den benutzten Bakterien spezieis freizuhalten.

So wichtig auch die Schmidtschen Beobachtungen für die Verwendung des Thymols in der Laboratoriumspraxis bei Verdauungsversuchen sind, die nötige Klärung über die desinfektorische Wirkung des Thymols ist damit nicht gebracht. Koch hat bereits für Milzbrandbacillen eine Entwicklungshemmung in der Konzentration 1 : 80 000 nachgewiesen. In Bouillonkulturen von Mäusetyphusbacillen wirkt Thymol in Konzentration 1 : 2400, bei Gegenwart von Seife in Verdünnung 1 : 3000 völlig entwicklungshemmend, und reichlicher Serumzusatz schwächt die Wirkung nur unbedeutend ab [Ellinger und Adler<sup>4)</sup>]. Staphylokokken werden in 1proz. Lösung mittels ricinolsaurem Kali schon nach 2 Minuten getötet (s. u. Tabelle von Laubenheimer). Wenn also die Fäulnisbakterien sich in den Schmidtschen Versuchen reichlich entwickelten, so scheint das für eine weitgehende Verschiedenheit in der Wirkung gegenüber verschiedenen Bakterienarten zu sprechen, wie sie auch sonst oft genug beobachtet ist (s. u. Halbspezifität der Halogennaphthole). Nur Versuche an Reinkulturen unter genau gleichen Bedingungen werden hier entscheiden können.

Therapeutisch verwertet wurde auf Empfehlung von G é r o n n e und L e n z<sup>5)</sup> eine Kombination von Thymol mit Tierkohle (Thybon) zur Darmdesinfektion beim Menschen. Die günstigen Resultate, die diese Autoren bei Typhusbacillenausscheidern erzielten, wurden indessen von Küster und Günzler<sup>6)</sup> nur in einem Teil ihrer Fälle bestätigt.

Das Thymol hat nur geringe lokale Wirkung. Auf die menschliche Haut gebracht, ruft es gar keine Reaktion hervor.

<sup>1)</sup> L. Lewin, Zeitschr. f. d. med. Wiss. **13**, 324 (1875).

<sup>2)</sup> R. Kaufmann, Zeitschr. f. physiol. Chemie **39**, 433 (1903); dort Lit.

<sup>3)</sup> E. W. Schmidt, Zeitschr. f. physiol. Chemie **67**, 412 (1910); dort Lit.

<sup>4)</sup> A. Ellinger u. L. Adler, Münch. med. Wochenschr. **64**, 561 (1917).

<sup>5)</sup> G é r o n n e u. L e n z, Berliner klin. Wochenschr. 1915, Nr. 14.

<sup>6)</sup> E. Küster u. Günzler, Zeitschr. f. Hygiene und Infektionskrankh. **81**, 447 (1916).

Beim Frosch erfolgt nach Lewin<sup>1)</sup> auf äußerliche Applikation 1 proz. Thymollösung Lähmung der peripheren sensiblen Nervenendigungen. Die Anästhesierung erstreckt sich allmählich auch auf die unter der Haut gelegenen Teile, namentlich die oberflächlichen Muskeln. Subcutane Injektion kleiner Mengen an einem Froschschenkel soll die gleiche anästhesierende Wirkung hervorrufen. An der Lippenschleimhaut und noch mehr an der Conjunctiva erregt es ein Gefühl des Brennens, an der Conjunctiva auch schnell vorübergehende Gefäßinjektion. Bei innerlicher Darreichung letaler Dosen fand Husemann bzw. sein Schüler Valverde<sup>2)</sup> hochgradige Entzündung der Magenschleimhaut des Kaninchens und bei subcutaner Injektion wässriger Lösungen war die Injektionsstelle stark hyperämisch, serös infiltriert und selbst blutig suffundiert. Nach den Angaben Husemanns kamen bei den Injektionen warme, gesättigte wässrige Lösungen in Anwendung, in denen das Thymol im Verhältnis 1 : 75, selbst 1 : 50 enthalten sein sollte. Das steht im Widerspruch zu den obigen, Beilsteins Handbuch entnommenen Angaben, wonach Thymol sich selbst in siedendem Wasser nur 1 : 900 löst. In jedem Falle muß sich, wie auch Husemann angibt, im Magen resp. im Unterhautbindegewebe festes Thymol ausgeschieden haben, wodurch vielleicht die relativ starken Reizwirkungen sich erklären.

Als lokale Wirkung darf weiterhin die Muskelstarre angesprochen werden, die Husemann beim Frosch und Salamander wie nach Phenol beobachtete.

**Resorptive Wirkungen.** Beim Frosch tritt allgemeine Paralyse nach Injektion unter die Haut eines Hinterbeines zuerst im anderen Hinterbein, dann in den Vorderbeinen auf. Die spontanen Bewegungen hören auf, die Tiere werden apathisch und adynamisch. Die Reflexerregbarkeit wird herabgesetzt, dauert aber noch lange fort. Nach ihrem Erlöschen bleiben die peripheren Nerven und Muskeln noch lange elektrisch erregbar, die Muskeln länger als die Nerven. Die Lungenatmung wird unregelmäßig und langsam. Die Herzaktion wird verlangsamt, nur ausnahmsweise nach vorheriger Beschleunigung. Das Herz schlägt nach Erlöschen der Reflexe noch 3—4 Stunden fort und steht schließlich in Diastole still. Die tödliche Dosis beträgt 3—4 mg.

Nach Applikation von 2 g subcutan oder 4 g per os beobachtet man bei Kaninchen nur geringe Apathie, Abnahme der Atemzüge und der Temperatur (um 1°) und starke Beschleunigung des Herzschlags. Nach  $\frac{1}{2}$ —1 Stunde sind diese Veränderungen geschwunden. Nach letalen Dosen, 3—4 g subcutan oder 5—6 g per os bei leerem Magen sind die genannten Erscheinungen zunächst ausgesprochener, die Temperatur sinkt um 3°, die Ohrgefäße sind erweitert. Unter zunehmender Apathie und Schwäche gehen die Tiere, ohne daß es zu vollkommener Paralyse oder Koma kommt, und unter Erhaltung der Reflexe bis kurz vor dem Tod nach  $\frac{3}{4}$ —6 Stunden zugrunde. Der Harn enthält Eiweiß, Blut und Epithelien, keine Zylinder. Die Sektion ergab Entzündungserscheinungen in den Luftwegen, sogar Bronchopneumonien, die Husemann auf Ausscheidung durch die Respirationsschleimhaut bezieht, die Niere zeigt makroskopisch das Bild einer hämorrhagischen Nephritis, die Leber das einer exquisiten Fettleber, wie sie kaum durch Phosphor beim Kaninchen zu erzeugen ist.

Bei Mäusen fand ich die tödliche Dosis von Thymol in Öl zu 0,8 pro Kilogramm. Die Tiere zeigen öfter, wenn auch nicht regelmäßig, bei tödlicher Vergiftung Zuckungen wie bei der Phenolvergiftung.

<sup>1)</sup> L. Lewin, Virchows Archiv **65**, 164 (1875).

<sup>2)</sup> J. Valverde, Archiv f. experim. Pathol. u. Pharmakol. **4**, 280 (1875); auch Inaug.-Diss., Göttingen.

Bei einer Taube machte Husemann die Beobachtung, daß nach subcutaner Einspritzung von 0,02 g die Temperatur und Atemfrequenz in die Höhe ging, um dann nach weiteren 6 cg zu sinken. Nach einem Zustand ausgesprochener Adynamie, in dem das Tier nicht mehr zu stehen vermochte, trat bald Erholung ein, so daß es wieder Flugbewegungen ausführte. Auffallend ist der gewaltige Unterschied in den toxischen Dosen bei subcutaner und stomachaler Zufuhr auf der einen, bei intravenöser und intraperitonealer auf der anderen Seite. Küßner<sup>1)</sup> fand 0,1 g Thymol pro Kilogramm Kaninchen, als 1—2 proz. Emulsion in eine Vene gebracht, und etwa die dreifache Menge in 2—5 proz. Emulsion intraperitoneal tödlich.

Das Vergiftungsbild ist das eines narkotischen Giftes ohne nachweisbare vorhergehende Erregung. Krämpfe werden weder bei Kaninchen noch bei Hunden beobachtet, bei diesen gelegentlich lange dauerndes Zittern. Die Reflexerregbarkeit ist bis zum Beginn der allgemeinen Narkose unverändert. Der Tod erfolgt durch Atemlähmung. Der folgende Herzstillstand kann durch künstliche Atmung lang hinausgeschoben oder verhindert werden. Charakteristische Veränderungen an Blutdruck oder Atmung hat Küßner nicht beschrieben. Die Blutdrucksenkung gegen Ende scheint nicht auf Gefäß-, sondern auf Herzlähmung zu beruhen, die vielleicht rein sekundär durch die Atemstörung bedingt ist. Die Temperaturabnahme ist nach Einspritzung in die Vene weniger ausgesprochen als nach Fütterung oder Einspritzung in die Haut.

Die schweren Leber- und Nierenveränderungen, die Husemann beschreibt, vermißt Küßner ebenso wie ich (in unveröffentlichten Versuchen) nach Thymolvergiftungen auf jeglichem Wege. Nur Albuminurie und Ausscheidung von Zylindern wurde meist bei den tödlichen Vergiftungen beobachtet.

Am gesunden und kranken Menschen sind bei der medizinischen Anwendung des Thymols in Dosen von 1—2 g Magenbrennen, Druckgefühl im Epigastrium und gelegentlich Erbrechen beobachtet, bei größeren Dosen kommen wie im Tierversuch Temperaturverminderungen um mehrere Grade zustande [Bälz<sup>2)</sup>]. Über Vergiftungen mit schweren Symptomen scheint nichts bekannt geworden zu sein. Poulsson<sup>3)</sup> erwähnt einen Todesfall bei einem Anämischen nach 6 g, während sonst Tagesdosen bis 12 g als Anthelminthicum ohne Schaden gegeben werden.

Von Organwirkungen scheint nur die auf den überlebenden Darm gelegentlich festgestellt zu sein. Nach Muirhead und Gerald<sup>4)</sup> hemmt Thymol in der Konzentration 1 : 5000 die Pendelbewegungen und bewirkt Erschlaffung am Dünndarm von Hund, Katze und Kaninchen.

Die Gallensekretion wird beim Gallenfistelhund stark vermehrt, ebenso wie nach Phenol [Petrowa<sup>5)</sup>].

Nach einer Beobachtung von F. Marchand, die Küßner wiedergibt, wirkt Thymol in vitro hämolytisch bei ausreichender Konzentration. Von einer derartigen Wirkung am lebenden Tiere ist weder durch Blutkörperchenzählung noch durch Untersuchung des Bluts auf freies Hämoglobin etwas zu bemerken (Küßner). Die Beziehungen zwischen der hämolytischen Wirkung und der Capillaraktivität hat Ishizaka<sup>6)</sup> im Vergleich zu chemisch ähnlich kon-

<sup>1)</sup> B. Küßner, Über die physiologischen und therapeutischen Wirkungen des Thymols, Habilitationsschrift, Halle 1878.

<sup>2)</sup> Lit. s. bei Lewin, Nebenwirkungen der Arzneimittel, 2. Aufl. Berlin 1893, S. 597.

<sup>3)</sup> E. Poulsson, Lehrbuch d. Pharmakologie, 4. Aufl. Leipzig 1919, S. 233.

<sup>4)</sup> A. L. Muirhead u. H. F. Gerald, Journ. of Pharmacol. and exper. Ther. 8, 253 (1916).

<sup>5)</sup> M. Petrowa, Zeitschr. f. physiol. Chemie 74, 429 (1911).

<sup>6)</sup> N. Ishizaka, Archiv f. experim. Pathol. u. Pharmakol. 75, 194 (1914).



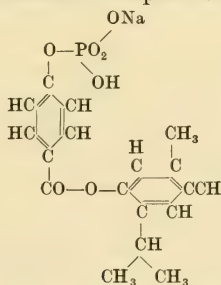
struierten Körpern der Terpenreihe festgestellt. Er fand die hämolytische Grenzkonzentration bei 0,1 g bzw. 0,67 Millimol im Liter. Die Wirkung war stärker als die der zum Vergleich herangezogenen Körper; dies wird dadurch erklärt, daß dem Thymol außer einer molekularen Affinität zu Lipoiden eine besondere zum Eiweiß zukommt. Bei ausreichend hoher Konzentration der Blutkörperchenaufschwemmung (91% Sättigung) trat keine klare Lösung ein, sondern es setzte sich ein Koagulum von roten Flocken am Boden ab.

Ausscheidung. Die Paarung des Thymols mit Schwefelsäure im Tierkörper ist von Baumann und Preusse (l. c.) beobachtet. Eine gepaarte Glykuronsäure wurde von Külz<sup>1)</sup> im Harn von Kaninchen auf Grund der Linksdrehung angenommen und von Katsuyama und Hata<sup>2)</sup> nachgewiesen, nachdem vorher Blum<sup>3)</sup> aus Menschenharn die Thymolglykuronsäure in Form der Dichlorthymolglykuronsäure isoliert hatte. Beim Menschen können nach Blum als Ausscheidungsprodukte festgestellt werden: Thymolschwefelsäure, Thymolhydrochinonschwefelsäure, Thymolglykuronsäure und das Chromogen eines grünen Farbstoffs. Kleine Mengen von Thymol finden sich unverändert im Kot bei Aufnahme von 3 g im Tage. Nach meinen Beobachtungen erscheinen ungefähr 30—40% des eingegebenen Thymols beim Hunde, Kaninchen und auch beim Menschen im Harn in gebundener Form, ohne weiter oxydiert zu sein.

### Thymolderivate.

Die günstigen Wirkungen, die auf dem Gebiet der Darmdesinfektion mit Thymol wenigstens in einigen Fällen beim Menschen beobachtet worden sind, gaben Küster und Günzler (l. c.) Anlaß, durch die Farbenfabriken vorm. Fr. Bayer & Co. ein lösliches Thymolpräparat herstellen zu lassen, das erst langsam Thymol im Darm abspaltete.

Das „Thymophen“ genannte Präparat ist das Mononatriumsalz des Thymolesters des p-Oxybenzoesäure-Phosphorsäureesters von der Formel



Dieses schwer lösliche Salz, das 40,7% Thymol enthält, wirkt ebenso wie das leichter lösliche Dinatriumsalz stark entwicklungshemmend auf Bakterien. Thymophen spaltet sich unter Einwirkung von Alkalien in Thymol und den Phosphorsäureestern der Oxybenzoesäure, ebenso im alkalischen Darmsaft, dagegen tritt im sauren Magensaft keine Spaltung ein. Durch diese Eigenschaften soll eine langsamere Resorption des Thymols erzielt werden. Die Dosen der Natriumsalze, die bei Tieren subcutan ohne Vergiftungserscheinungen oder Nieren-

<sup>1)</sup> E. Külz, Zeitschr. f. Biol. **27**, 252 (1890).

<sup>2)</sup> K. Katsuyama u. S. Hata, Ber. d. chem. Ges. **31**, 2583 (1898).

<sup>3)</sup> F. Blum, Zeitschr. f. physiol. Chemie **16**, 514 (1892).

reizung ertragen werden, betragen etwa 1 g pro Kilogramm Tier. Die Abspaltung von Thymol im Organismus soll fast quantitativ vor sich gehen. Ob das nur für die Aufnahme vom Magendarmkanal oder auch bei subcutaner Einspritzung gilt, ist aus der Literaturangabe nicht klar ersichtlich. Die Wirkung des Thymophens auf Darmbakterien ist nur bei Ausscheiden von Typhus- und Paratyphusbacillen geprüft und, soweit solche Versuche am Menschen ein Urteil zulassen, darf man dem Präparat „eine gewisse heilende Wirkung auf die Typhusbazillenausscheider im Stuhl wohl zusprechen“. Eine desinfizierende Wirkung auf den Typhusbacillen enthaltenden Harn wurde vermißt.

Geringe desinfektorische Erfolge wurden auch bei Urinbacillenausscheidern mit einem Thymoform genannten Präparat erzielt, einem Salz aus 1 Molekül Thymophensäure mit 2 Molekülen Hexamethylentetramin.

Ein anderer Gedankengang veranlaßte die Prüfung von Fettsäureestern des Thymols auf ihre Giftigkeit und darmdesinfektorische Wirkung durch Ellinger und Adler (l. c.). Untersucht wurden das Thymololeat und das Thymolpalmitat, ohne daß sich irgendeine Verschiedenheit der Wirkungen ergeben hätte. Beide sind bei Zimmertemperatur ölig, das Palmitat erstarrt bereits bei Abkühlung auf etwa 12° und siedet unter 6 mm Druck bei 230—235°.

Die Thymolfettsäureester, die an sich begreiflicherweise in Seifenlösung emulgiert keine nachweisbare bactericide Wirkung haben, werden im Darm in Thymol und Fettsäure bzw. Seife gespalten. Man findet beim Menschen, Kaninchen und Hunde im Harn die gleichen Ausscheidungsprodukte wie nach Thymol, und zwar annähernd in der gleichen Quantität wie nach der aus dem Ester abspaltbaren Menge Thymol. Im Kot des Hundes wurde unveränderter Ester neben freiem Thymol nachgewiesen.

Dabei sind die Ester viel weniger giftig als die entsprechende Menge Thymol in Öl gelöst. Ein Kaninchen von 1 kg Gewicht vertrug 18 ccm Thymolpalmitat per os ohne Vergiftungserscheinungen abgesehen von einer Temperatursenkung um 1°, während 6 g Thymol in 20 ccm Olivenöl nach einer halben Stunde den Tod herbeiführten. Hunde sind empfindlicher, bei Mäusen beträgt die tödliche Dosis etwa 7,5 ccm pro Kilogramm.

Da die Seife, die aus dem Thymolester im Darm frei wird, imstande ist, große Mengen von Thymol in Lösung zu halten, also eine höhere Konzentration von gelöstem Thymol im Darm nach Verabreichung des Esters erzielt werden kann, so ließ sich eine stärkere desinfektorische bzw. entwicklungshemmende Wirkung im Darm selbst erwarten, und die mit einer neuen Prüfungsmethode der Darmdesinfektionswirkung angestellten Tierversuche entsprachen der Erwartung:

Weißer Mäuse erhielten 0,05 ccm Thymolester mit der Schlundsonde, 5 Stunden später 0,5 ccm einer Bouillonkultur von Mäusetyphus (die etwa 1000 fach tödliche Dosis) mit Brot, und dann mehrere Tage nochmals je 0,05 ccm Ester. Von acht so behandelten Tieren ging nur eins an Mäusetyphus zugrunde. Die Unterdrückung der Blutinfektion gelang auch bei einem erheblichen Teil solcher Tiere, bei denen die Verabreichung des Thymolesters erst nach der Infektion — spätestens nach 38 Stunden — einsetzte, wenn die Dosis der Bacillenkultur erheblich kleiner, aber noch sicher tödlich war.

Durch diese Versuche erscheint der Beweis erbracht, daß es möglich ist, bestimmte pathogene Bakterien im Darmkanal der Maus in ihrer Entwicklung so weit zu hemmen, daß eine Blutinfektion mit tödlichem Ausgang verhindert werden kann. Eine zahlenmäßig nachweisbare Reduktion der normal vorhandenen Darmkeime der Maus hat sich bisher nicht feststellen lassen.

Name und Formel der Substanz:	Diphtheriehemmung		Tödliche Dosis für 1000 g weiße Mäuse bei Alkaligehalt von 6,5 cem n-NaOH in 100 cem Lösung in g	Sonstige Bemerkungen über Giftwirkung
	Absolute Wirkung (Mittel)	Verglichen mit Phenol = 1000 Gewichtsprozent		
Phenol $C_6H_5OH$ . . . . .	1: 800	1000	0,25	Sofort Krämpfe } Krämpfe beginnen } nach einig. Stunden } Kurz vor d. evtl. Tod } leichte Krämpfe } Keine Krämpfe
Trichlorphenol $C_6H_2Cl_3OH$ . . . . .	> 1: 10 000	> 80	0,24	
Tribromphenol $C_6H_3Br_3OH$ . . . . .	> 1: 10 000	> 22	0,28	
Tetrachlorphenol $C_6HCl_4OH$ . . . . .	1: 20 000	40	0,12	
Pentachlorphenol $C_6Cl_5 \cdot OH$ . . . . .	1: 40 000	20	0,056	
Pentabromphenol $C_6Br_5 \cdot OH$ . . . . .	1: 80 000	10	—	—
p-Dioxydiphenylmethan $OH \cdot C_6H_4 \cdot CH_2 \cdot C_6H_4OH$	1: 8 000	100	47	
Tetrabrom-p-dioxydiphenylmethan $OH \cdot C_6H_2Br_2 \cdot CH_2 \cdot C_6H_2Br_2OH$ . . . . .	1: 80 000	10	1,8	
Hexabrom-p-dioxydiphenylmethan $OH \cdot C_6HBr_3 \cdot CH_2 \cdot C_6HBr_3 \cdot OH$ . . . . .	< 1: 80 000	< 10 *	< 1,4	
Phenol $C_6H_5OH$ . . . . .	1: 800	1000	0,25	s. o. Keine Krämpfe
Tetrachlorphenol $C_6HCl_4OH$ . . . . .	1: 20 000	40	0,12	
Tetrabrom-o-Kresol $C_6Br_4 \cdot CH_3OH$ . . . . .	1: 180 000	4	0,9	
Tetrabrom-m-Kresol $C_6Br_3 \cdot CH_3 \cdot OH$ . . . . .	1: 80 000	10	2,2	
Tetrabrom-p-Kresol $C_6Br_4 \cdot CH_3OH$ . . . . .	1: 160 000	5	1,1	
Tribromphenol $C_6H_2Br_3OH$ . . . . .	1: > 10 000	> 80	> 22	—
Dibrom-p-Xylenol $C_6H(CH_3)_2Br_2OH$ . . . . .	1: 40 000	15	3,9	
Tribrom-m-Xylenol $C_6(CH_3)_3Br_3OH$ . . . . .	1: < 160 000	< 5	< 1,3	
Dibrompseudocumol $C_6(CH_3)_3Br_2OH$ . . . . .	1: 40 000	20	6,5	
Phenol $C_6H_5OH$ . . . . .	1: 800	1000	—	{ 0,3 g subcutan tödt. 1 Meer- schweinchen. (250 g) in 2 h
p-Dioxydiphenylmethan $OH \cdot C_6H_4 \cdot CH_2 \cdot C_6H_4 \cdot OH$	1: 8 000	100	—	
Tetrachlorphenol $C_6HCl_4 \cdot OH$ . . . . .	1: 20 000	40	—	
Tetrachlor-o-biphenol $OH \cdot C_6H_2Cl_2 \cdot C_6H_2Cl_2OH$	1: 400 000	2	0,7	
Tetrabrom-o-biphenol $OH \cdot C_6H_2Br_2 \cdot C_6H_2Br_2OH$	1: 400 000	2	0,4	
Tetrachlordioxydiphenyl Tetrabrom-p-dioxydiphenylmethan $OH \cdot C_6H_2Br_2 \cdot CH_2 \cdot C_6H_2Br_2 \cdot OH$ . . . . .	1: 40 000	20	0,17 subcutan in 21 h	
Hexabrom-p-dioxydiphenylmethan $OH \cdot C_6HBr_3 \cdot CH_2 \cdot C_6HBr_3 \cdot OH$ . . . . .	1: 80 000	10	—	
Hexabromdioxydiphenylmethan $OH \cdot C_6HBr_3 \cdot CH_3 \cdot C_6HBr_3 \cdot OH$ . . . . .	< 1: 80 000	< 10	—	
Hexabromdioxydiphenylcarbinol $OH \cdot C_6HBr_3 \cdot CHOH \cdot C_6HBr_3 \cdot OH$ . . . . .	1: 200 000	4	—	
Hexabromdioxydiphenylmethoxymethan $OH \cdot C_6HBr_3 \cdot CHOCH_3 \cdot C_6HBr_3OH$ . . . . .	1: 200 000	4	0,53 intraperitoneal in 30'	
Hexabromdioxydiphenylathoxymethan $OH \cdot C_6HBr_3 \cdot CHOC_2H_5 \cdot C_6HBr_3OH$ . . . . .	1: 200 000	4	0,53 subcutan in 36 h	
			0,5	—



Die von Ellinger und Adler erhaltenen Resultate wurden in einer Nachprüfung von Landau<sup>1)</sup> nicht bestätigt, und eine daraufhin von den Erstgenannten<sup>2)</sup> vorgenommene Wiederholung der Versuche ergab ein wesentlich weniger günstiges Resultat, ließ aber immerhin eine darmdesinfektorische Wirkung in geringerem Grade als in den ersten Versuchsreihen erkennen. Die Versuchsbedingungen, unter denen die Desinfektionswirkung der Thymolfettsäure-ester im Darm der Maus gegenüber den Mäusetypusbacillen nachweisbar ist, bedürfen also noch der weiteren Klärung.

Zum Verständnis der tabellarischen Übersicht der Versuchsergebnisse von Bechhold und Ehrlich, die den Zusammenhang zwischen chemischer Konstitution und Desinfektionswirkung veranschaulichen sollen, s. vorige Seite, sei folgendes vorausgeschickt:

Die vergleichenden Werte für „Diphtheriehemmung“ wurden wie folgt ermittelt: 2 ccm Bouillon wurden mit abfallenden Mengen des Desinfiziens versetzt, das ganze mit physiologischer Kochsalzlösung auf 4 ccm aufgefüllt und mit 3 Tropfen der 48stündigen Bakterienkultur in den Brutschrank gestellt. Nach 24—48 Stunden waren die Kontrollröhrchen ohne Desinfiziens und die mit zu geringem Zusatz trübe, während die anderen klar blieben. Die so erhaltenen Resultate lassen sich nicht ohne weiteres auf die Entwicklungshemmung oder gar Abtötung anderer Bakterien übertragen.

Aus den Tabellen ergeben sich folgende Schlüsse für die Desinfektionswirkung der angeführten Phenolabkömmlinge, die Eiweiß nicht fällen: Die Einführung von Halogen steigert die Desinfektionskraft der Phenole entsprechend der Zahl der Halogenatome (Absatz I), die Einführung von Alkylgruppen die der Halogenphenole (Absatz II) ebenso wie die der Phenole (s. o. bei Kresol und die folgende Tabelle von Laubenheimer). Die Verbindung zweier Phenole bzw. Halogenphenole direkt (Biphenole) oder durch Vermittlung einer  $\text{CH}_2$ -,  $\text{CHOH}$ -,  $\text{CHOR}$ -Gruppe steigert ebenfalls die Desinfektionskraft (Absatz III). Diese wird dagegen vermindert, wenn die Phenolgruppen durch  $\text{CO}$ - oder  $\text{SO}_2$ - miteinander verbunden sind, oder wenn in den Benzolkern die Carboxylgruppe eingeführt wird, wie in der obigen Tabelle nicht erwähnte Versuche zeigen. Von den angeführten starken Desinfizienten ist Tetrabrom-o-Kresol sehr wenig, Tetrachlor-o-biphenol und Tetrabrom-o-biphenol ziemlich giftig, das Hexabromdioxydiphenylcarbinol praktisch ungiftig (Absatz III). Mit Einführung von Halogen in Phenol sinkt zunächst die Giftigkeit, wie am Monobromphenol festgestellt ist (tödl. Dosis 0,53 g), steigt dann wieder an, erreicht bei den dreifach substituierten Phenolen etwa die gleiche Höhe wie bei Phenol und erhöht sich stark im Tetra- und Pentachlorphenol. Die Einführung der Methylgruppe kompensiert die Giftwirkung des Halogens. Die Krampfwirkung des Phenols und Kresols wird durch die Halogensubstitution vermindert, bei den höheren Substitutionsprodukten aufgehoben (Absatz I und II).

Obwohl die angeführten Phenolderivate sämtlich Eiweiß nicht fällen, versagt doch ihre Desinfektionswirkung im Serum, sie sind dementsprechend zur „inneren Desinfektion“ gegen die versuchten Diphtheriebacillen bei Meerschweinchen und Streptokokken bei Mäusen nicht zu brauchen.

In späteren Untersuchungen von Bechhold<sup>3)</sup> wurde u. a. noch festgestellt, daß Tetrabrom-p-biphenol, das ein wesentlich schwächeres Desinfektionsmittel

<sup>1)</sup> H. Landau, Münch. med. Wochenschr. (1918), Nr. 23.

<sup>2)</sup> A. Ellinger u. L. Adler, Münch. med. Wochenschr. (1918), Nr. 29, S. 794.

<sup>3)</sup> H. Bechhold, Zeitschr. f. Hyg. u. Infektionskrankh. 64, 112 (1909).

ist als die entsprechende Ortho-Verbindung, und das auch viel weniger giftig ist — die dosis letalis beträgt 1,34 g für 1 kg Maus — ebenso wie Tribrombikresol gegen Staphylokokken stark wirkt, während es gegen Bacterium coli hinter Lysol zurücksteht.

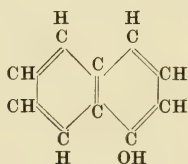
Eine weitere Übersicht über den Zusammenhang zwischen Desinfektionswirkung und Konstitution gibt die folgende Tabelle Laubenheimers, die ebenfalls einen quantitativen Vergleich zuläßt, indem hier die Abtötungszeiten gleich konzentrierter Lösungen für Staphylokokken verglichen werden. Die

Zeit, nach welcher Staphylokokken abgetötet waren	Desinfektionsmittel in 1% Verdünnung	Lösungsmittel
30 Sekunden . . . . .	<ul style="list-style-type: none"> <li>o-Xylenol</li> <li>m-Xylenol (asymm.)</li> <li>m-Xylenol</li> <li>m-Xylenol</li> <li>Chlor-m-Kresol</li> <li>Chlor-m-Kresol</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Dioxystearinsaures Kali</li> <li>Dioxystearinsaures Kali</li> <li>Ricinolsulfosaures Kali</li> <li>Ricinolsaures Kali</li> <li>Ricinolsaures Kali</li> <li>Kokosseife</li> </ul>
1 Minute . . . . .	<ul style="list-style-type: none"> <li>m-Xylenol (asymm.)</li> <li>m-Xylenol (symm.)</li> <li>Chlor-m-Kresol</li> <li>Chlor-p-Kresol</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Hydrindensulfosaures Natron</li> <li>Ricinolsaures Kali</li> <li>Dioxystearinsaures Kali</li> <li>Dioxystearinsaures Kali</li> </ul>
2 Minuten . . . . .	<ul style="list-style-type: none"> <li>Chlor-o-Kresol</li> <li>Brom-p-Kresol</li> <li>Thymol</li> <li>Isopropyl-p-Kresol</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Dioxystearinsaures Kali</li> <li>Ricinolsaures Kali</li> <li>Dioxystearinsaures Kali</li> <li>Dioxystearinsaures Kali</li> </ul>
3 Minuten . . . . .	<ul style="list-style-type: none"> <li>Thymol</li> <li>Propyl-Phenol</li> <li>m-Xylenol (asymm.)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Ricinolsulfosaures Natron</li> <li>Ricinolsulfosaures Kali</li> <li>Sapo Kalinus</li> </ul>
4 Minuten . . . . .	<ul style="list-style-type: none"> <li>Propyl-m-Kresol</li> <li>Propyl-p-Kresol</li> <li>Propyl-p-Kresol</li> <li>Isopropyl-p-Kresol</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Ricinolsulfosaures Kali</li> <li>Ricinolsulfosaures Kali</li> <li>Dioxystearinsaures Kali</li> <li>Ricinolsulfosaures Kali</li> </ul>
5 Minuten . . . . .	Lysol 2%	Sapo Kalinus
6 Minuten . . . . .	<ul style="list-style-type: none"> <li>Isopropyl-m-Kresol</li> <li>Isobutyl-p-Kresol</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Ricinolsulfosaures Kali</li> <li>Ricinolsulfosaures Kali</li> </ul>
7 Minuten . . . . .	<ul style="list-style-type: none"> <li>Propyl-Rohkresol</li> <li>Propyl-o-Kresol</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Dioxystearinsaures Kali</li> <li>Ricinolsulfosaures Kali</li> </ul>
8 Minuten . . . . .	Isopropyl-o-Kresol	Ricinolsulfosaures Kali
9 Minuten . . . . .	p-Xylenol	Ricinolsaures Kali
12 Minuten . . . . .	Isopropyl-Phenol	Ricinolsulfosaures Kali
15 Minuten . . . . .	<ul style="list-style-type: none"> <li><math>\beta</math>-Naphthol</li> <li>Isobutyl-Phenol</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Dioxystearinsaures Kali</li> <li>Ricinolsulfosaures Kali</li> </ul>
18 Minuten . . . . .	<ul style="list-style-type: none"> <li>Isopropyl-Rohkresol</li> <li>Amyl-Phenol</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Dioxystearinsaures Kali</li> <li>Ricinolsulfosaures Kali</li> </ul>
20 Minuten . . . . .	<ul style="list-style-type: none"> <li>Isobutyl-Rohkresol</li> <li>Amyl-m-Kresol</li> <li>Amyl-p-Kresol</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Dioxystearinsaures Kali</li> <li>Ricinolsulfosaures Kali</li> <li>Ricinolsulfosaures Kali</li> </ul>
25 Minuten . . . . .	Isobutyl-Kresol	Ricinolsulfosaures Kali
30 Minuten . . . . .	<ul style="list-style-type: none"> <li>Isobutyl-m-Kresol</li> <li>Amyl-o-Kresol</li> <li>(Sublimat 1%)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Ricinolsulfosaures Kali</li> <li>Ricinolsulfosaures Kali</li> <li>(Wasser)</li> </ul>
90 Minuten . . . . .	Phenol	Wasser

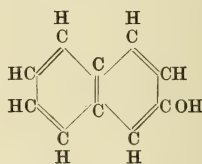
Untersuchungen erstrecken sich in der Hauptsache auf Homologe des Phenols und einige Halogenkresole. Unter anderem zeigt sich in den Versuchen auch die Bedeutung des Lösungsmittels. Die Resultate bestätigen, soweit das Versuchsmaterial dazu geeignet ist, die Feststellungen von Bechhold und Ehrlich für die Phenolhomologen und Halogenderivate, lassen indessen innerhalb der homologen Reihen keine Gesetzmäßigkeiten erkennen.

Von den nach der vorstehenden Tabelle als besonders wirksam befundenen Phenolen wurden einige auch auf ihren Wert als innere Desinfizienten nach intravenöser Einspritzung von Typhusbacillen von Hailer und Ungermann<sup>1)</sup> bei Kaninchen geprüft. Wirksam zeigten sich dabei hauptsächlich m-Xylenol, symmetrisches Xylenol, Thymol, Chlor-m-Kresol sowie Naphthol, Tribrom- $\beta$ -Naphthol und Pyrogallol (s. u.); d. h. nach Verabreichung dieser Mittel — meist per os — waren die Organe der infizierten Tiere, die nach längerer Zeit getötet wurden, Galle, Gallenblase, Leber, Milz, Niere und Dünndarm, frei von Typhuskeimen. Diese therapeutisch überaus bedeutungsvolle Feststellung verliert indessen an Bedeutung durch die spätere Mitteilung der gleichen Autoren<sup>2)</sup>, daß auch bei nicht behandelten Tieren im Verlaufe von 2—3 Wochen die Typhusbacillen in der Gallenblase nur noch bei 60% der infizierten Tiere nachweisbar waren, und in späteren Versuchen die Resultate noch unregelmäßiger ausfielen.

#### 4. Die Naphthole, $C_{10}H_7 \cdot OH$



$\alpha$ -Naphthol,



$\beta$ -Naphthol.

Die beiden Naphthole finden sich im Steinkohlenteer, und zwar in der als Anthracenöl bezeichneten Fraktion. Sie werden aus dem beim Sulfurieren von Naphthalin erhältlichen isomeren Naphthalinsulfosäuren, die u. a. auf Grund der verschiedenen Löslichkeit ihrer Calciumsalze voneinander zu trennen sind, durch Alkalischemelze erhalten.  $\alpha$ -Naphthol bildet monokline, glänzende Nadeln vom Schmelzpunkt  $96^\circ$  und Siedepunkt  $278\text{—}280^\circ$ ,  $\beta$ -Naphthol monokline Blättchen vom Schmelzpunkt  $122^\circ$  und Siedepunkt  $285\text{—}286^\circ$ . Beide sind in Wasser, auch in heißem, schwer löslich, leicht löslich in den meisten organischen Lösungsmitteln. Über Farbenreaktion der Naphthole s. außer den chemischen Nachschlagewerken auch bei Willenz<sup>3)</sup>. Die Naphthole bilden mit Ätzalkalien lösliche, leicht zersetzliche Phenolate, Zusatz von Soda erhöht die Löslichkeit der Naphthole, ohne daß Phenolatbildung eintritt [Schneider<sup>4)</sup>].

Das Naphthol wurde von Kaposi<sup>5)</sup> in die Therapie der Hautkrankheiten, namentlich der Scabies und Psoriasis eingeführt, und da sich bald zeigte, daß nach Resorption größerer Mengen Albuminurie und Hämoglobinurie vorkamen, von A. Neisser<sup>6)</sup> im Kaninchenversuch geprüft. Neisser stellte fest, daß Ka-

<sup>1)</sup> E. Hailer u. E. Ungermann, Arbeiten a. d. Kais. Gesundheitsamt **47**, 303 (1914).

<sup>2)</sup> Dieselben, ebenda **47**, 454 (1914).

<sup>3)</sup> Willenz, Therap. Monatshefte **2**, 20, 67, 116 (1888).

<sup>4)</sup> H. Schneider, Zeitschr. f. Hyg. u. Infektionskrankh. **52**, 534 (1906).

<sup>5)</sup> Kaposi, Wiener med. Wochenschr. **1881**, Nr. 22—24 (zit. n. Neisser).

<sup>6)</sup> A. Neisser, Zentralbl. f. d. med. Wiss. **19**, 545 (1881).



ninchen nach subcutaner Injektion von Naphthol in Öl (1 g pro Kilogramm Tier) unter starken Krämpfen und Hämoglobinurie, Hunde schon nach  $\frac{1}{3}$  g pro Kilogramm unter den Symptomen heftiger Unruhe, Salivation und ebenfalls Ausscheidung blutigen Harns in  $2\frac{1}{2}$ —12 Stunden zugrunde gingen. Die therapeutisch und zu diesen Versuchen benutzten Präparaten dürften nicht vollkommen rein gewesen sein. Sie bestanden wohl aus Gemischen der beiden Isomeren und enthielten vielleicht auch noch schweflige Säure, Schwefel [Shoemaker<sup>1)</sup>] oder schwefelhaltige organische Verbindungen.

Bouchard<sup>2)</sup> stellte dann an reinen Präparaten die stark antiseptischen Eigenschaften des  $\beta$ -Naphthols fest (vgl. Tabelle Laubenheimers). Nach H. Schneider (l. c.) tötet eine 1proz. Lösung der aus gleichen Teilen  $\beta$ -Naphthol und Soda bestehenden Mischung Milzbrandsporen in 96 Stunden, während 5proz. Lysollösung dies erst nach 10 Tagen erreicht. Gegenüber Staphylokokken und Typhusbacillen ist sie etwa doppelt so wirksam wie Lysol.

Bouchard bestimmte ferner die letale Dosis beim Kaninchen zu 3,8 g pro Kilogramm per os und etwa 3 g subcutan in alkoholischer Lösung. 1,5 g subcutan bewirkten Albuminurie. Hämoglobinurie trat bei dieser Applikationsweise selbst nach tödlichen Mengen nicht auf. Wahrscheinlich erfolgt die Resorption zu langsam. Nach intravenöser Injektion 1proz. Lösungen, die unter geeignetem Zusatz von Alkohol und Glycerin sich herstellen lassen, zeigen die Tiere schon nach 0,05 g pro Kilogramm Krämpfe und sterben nach 0,08 g. Spritzt man in einen Pfortaderast ein, so ist die  $1\frac{1}{2}$ -fache Dosis zur Erreichung desselben Resultats nötig, wie Bouchard annimmt, wegen der Entgiftung durch Paarung mit Schwefelsäure in der Leber. Wird die für die intravenöse Injektion verwandte 1proz. Lösung per os gegeben, so treten die Vergiftungserscheinungen, Muskelzuckungen und Krämpfe, Salivation, Koma, Erlöschen der Reflexe, Atemstillstand bei noch bestehender Herztätigkeit schon nach 0,4 g pro Kilogramm auf.

Für  $\alpha$ -Naphthol fand Maximowitch<sup>3)</sup> die antiseptische Wirkung etwa doppelt so stark, die Giftwirkung am Kaninchen etwa dreimal geringer als beim  $\beta$ -Naphthol. Ein Unterschied in der Wirkung der Einspritzung in einen Pfortader- oder Jugularisast läßt sich bei der  $\alpha$ -Verbindung nicht feststellen.

Katzen sind nach Willenz und Lesage<sup>4)</sup> gegen die Naphthole viel empfindlicher: 0,1 g pro Kilogramm, in wässriger Suspension mit der Schlundsonde gegeben, tötet in einigen Stunden, gleichgültig, ob  $\alpha$ - oder  $\beta$ -Naphthol verabreicht wird, unter den oben beschriebenen Erscheinungen (Lesage).

Für weiße Mäuse ist dieselbe Dosis letal wie für Katzen [Bechhold<sup>5)</sup>].

Hunde sind nur schwer vom Magen aus mit Naphthol zu vergiften, weil der größte Teil wieder erbrochen wird. Immerhin treten die Vergiftungserscheinungen nach 0,5 g pro Kilogramm in 1— $1\frac{1}{2}$  Stunden auf. Diarrhoe und blutige Stühle gesellen sich hier zu den beschriebenen Erscheinungen.

Durch gleichzeitige Verabreichung von Tierkohle, die Naphthol aus Lösungen leicht adsorbiert, kann man toxische Dosen unwirksam machen (Lesage).

Die an zahlreichen Säugetieren (Meerschweinchen, Ratte, Katze, Hund, Pferd) angestellten Versuche von Willenz (unter Kobert) ergeben überein-

<sup>1)</sup> Shoemaker, Boston med. and surg. Journ. 1883, 440; zit. n. Willenz.

<sup>2)</sup> Ch. Bouchard, Compt. rend. Acad. d. Sciences 105, 702 (1887).

<sup>3)</sup> J. Maximowitch, Compt. rend. de l'Acad. d. Sciences 106, 366 u. 1441 (1888).

<sup>4)</sup> J. Lesage, Compt. rend. Soc. Biol. 56, 853, 972, 1026, 1028 (1906).

<sup>5)</sup> H. Bechhold, Zeitschr. f. Hyg. u. Infektionskrankh. 64, 112, 137 (1909).

stimmend bei allen Versuchstieren die starke Reizung und Sekretion der verschiedensten Drüsen: Speichelfluß, Tränenfluß, Niesen zuweilen mit blutigem Nasensekret und Husten, Bronchialsekretion, Harndrang, Durchfall (bei einigen Tieren Erektionen). Gemeinsam sind ferner Dyspnoe, kleiner Puls und Temperaturherabsetzung mäßigen Grades.

Differenzen ergeben sich außer in der erwähnten verschiedenen Empfindlichkeit auch insofern, als Hunde nach Willenz weder Albuminurie noch Hämoglobinurie, keine Krämpfe, sondern nur Benommenheit zeigen. Nach Naphtholum crudum tritt Eiweiß aber kein Blut im Harn auf. Die starke Reizung im Magendarmkanal zeigt sich bei den Hunden nicht nur im Erbrechen, sondern auch in dem heftigen Durchfall, der sowohl nach subcutaner Injektion wie nach mäßigen Gaben per os auftritt, wobei Darmparasiten in großer Menge entleert werden.

Aus den Sektionsbefunden ergibt sich den klinischen Befunden entsprechend Entzündung und Blutungen an den verschiedenen Schleimhäuten, in den Lungen zuweilen Hepatisation, in den Nieren — außer beim Hunde — das Bild der hämorrhagischen Nephritis.

Willenz arbeitete vorzugsweise mit subcutanen Injektionen. Für konzentriertere Lösungen wurde Öl als Lösungsmittel benutzt, für verdünntere wurden 0,1—0,5 g Naphthol in 2—4 ccm Alkohol gelöst und zu wenigstens 50 ccm auf 80° erwärmter, 0,75 proz. Kochsalzlösung zugesetzt, geschüttelt und in geschlossenem Gefäß aufbewahrt. Die Lösung soll dann nach dem Abkühlen „gewöhnlich“ bestehen bleiben und nach Belieben zu verdünnen sein.

Für einige Organwirkungen geben Willenz' Versuche an Fröschen Anhaltspunkte: 2—4 mg  $\beta$ -Naphthol sind bei Fröschen subcutan ohne Wirkung, während Naphtholum crudum beschleunigte Atmung, Schwäche, Ertragen der Rückenlage und nach 2—3 Stunden fibrilläre Zuckungen und allgemeine Krämpfe hervorruft, von denen sich die Tiere nach etwa 8 Stunden erholen. Nach ganz großen Dosen  $\beta$ -Naphthol oder Naphtholum crudum (0,03—0,1 g) tritt nach 5—10 Minuten ein lähmungsartiger Zustand mit herabgesetzter Erregbarkeit der Rückenmarksreflexe und Tod nach  $\frac{1}{2}$ —1 Stunde ein. Krämpfe, die bei mittleren Dosen auftreten, fehlen, die Muskeln sind durch faradische Reize nicht mehr zur Kontraktion zu bringen.

Der ausgeschnittene Muskel verliert in Lösungen von  $\beta$ -Naphthol 1:2000 physiologischer Kochsalzlösung seine Erregbarkeit gegenüber starken Induktionsströmen in  $\frac{1}{2}$ —1 Stunde, der Nerv in 1—1 $\frac{1}{2}$  Stunden.

Am durchströmten Frosch läßt sich mit Lösungen von 1:1200 bis 1:10 000 eine starke Gefäßerweiterung nachweisen, der meist eine kurz dauernde Verengerung vorausgeht.

Die Frequenz der Herzschläge ist nach subcutaner Injektion, wie Versuche am leicht curaresierten, gefensterten Frosch zeigen, verlangsamt, die Diastolen sind ausgesprochen und in die Länge gezogen. Am Williamsschen Apparat ist bei Durchströmung mit Lösungen von 1:5000 bis 1:3000 die Veränderung der Schlagfrequenz ebenfalls deutlich; die Herzarbeit ist vermindert. Das Blut tritt durch den Herzmuskel hindurch, als ob das Herz zerrissen wäre. Lösungen von 1:2500 bis 1:1000 bewirken Herzstillstand nach einigen Minuten, der durch Auswaschen mit frischem Blute oder durch Digitalisstoffe wieder rückgängig gemacht werden kann.

Über die Wirkungen der Naphthole auf das Auge von Kaninchen und ihre Bedeutung zur Erklärung des Naphthalinstars siehe im Kapitel „Naphthalin“.

Die Ausscheidung der Naphthole erfolgt zum geringeren Teile in Form von Ätherschwefelsäure [Mauthner<sup>1)</sup>], zum größeren in Form von gepaarter Glykuronsäure [Lesnik und Nencki<sup>2)</sup>]. Wie beim Phenol findet offenbar auch eine weitere Oxydation zu Dioxynaphthalinen statt. Derartige Verbindungen oder ihre Paarungsprodukte sind zwar nicht isoliert worden, aber ihre Anwesenheit wird durch die Dunkelfärbung des Naphtholharns beim Stehen wahrscheinlich gemacht.

### 5. Halogennapthole.

Für eine Anzahl von halogensubstituierten Naphtholen hat Bechhold<sup>3)</sup> in ähnlicher Weise vergleichende Bestimmungen über Desinfektionswirkung gegenüber verschiedenen Bakterien und über Giftwirkungen an weißen Mäusen vorgenommen, wie Bechhold und Ehrlich es für die obengenannten Phenol-derivate ausgeführt haben (s. S. 57).

Um einen Vergleich zu ermöglichen, sind in der folgenden Tabelle die Werte für Diphtheriehemmung und die annähernd bestimmte Giftigkeit bei Mäusen wiedergegeben. Es sei hervorgehoben, daß die in Rubrik II und III angegebenen Vergleichszahlen sich nicht wie in den früheren Tabellen auf Phenol = 1000, sondern auf Kresol (in Lysollösungen) = 1000 beziehen.

Auch hier lehren im übrigen die Versuche, daß die entwicklungshemmende sowie die abtötende Wirkung gegenüber einem Bakterium keinen Schluß auf die Wirkung gegenüber anderen zuläßt, wie die Originaltabellen Bechholds zeigen.

Substanz	Diphtheriehemmung			Annähernd tödliche Dosis für 1000 g Maus bei Lösung in n/10 Na OH in g
	Absolute Wirkung	Verglichen mit Kresol = 1000		
		Gewicht- prozent	Molekeln	
Lysol (auf Kresolgehalt bezogen)	1 : 20 000	1000	1000	0,41 (o-Kresol)
$\beta$ -Naphthol	1 : 10 000	2000	1500	0,1
Chlor- $\beta$ -Naphthol	1 : 10 000	2000	1200	0,54
Brom- $\beta$ -Naphthol	1 : 10 000	2000	960	0,8
Dichlor- $\beta$ -Naphthol	1 : 20 000	1000	510	0,7
Dibrom- $\beta$ -Naphthol	1 : 40 000	500	180	0,8
Trichlor- $\beta$ -Naphthol	1 : 20 000	1000	440	0,34
Tribrom- $\beta$ -Naphthol	1 : 400 000	50	14	> 1,67
Tetrabrom- $\beta$ -Naphthol	1 : 200 000	100	23	0,88
Pentabrom- $\beta$ -Naphthol	1 : 150 000	133	27	

Aus den gesamten Versuchen Bechholds ergibt sich, daß die Desinfektionskraft der wenig giftigen, geruchlosen Halogennapthole wie gegen Diphtheriebacillen so auch gegen Staphylokokken und Streptokokken ihr Maximum bei Tribrom- $\beta$ -Naphthol, das unter dem Namen „Providoform“ in den Handel gebracht ist, gegen *Bacterium coli* bei Dibromnaphthol erreicht. Gegen Paratyphus und wahrscheinlich auch gegen Typhus bleibt die Wirkung mit Einführung von Halogen in Naphthol bis zum Dibrom- und Dichlornaphthol die gleiche und sinkt mit dem Eintritt weiterer Halogenatome. Gegen Milzbrand-

<sup>1)</sup> J. Mauthner, Wiener med. Jahrbücher 1881, 201; zit. n. Jahresber. d. Tierchemie 21, 230.

<sup>2)</sup> M. Lesnik u. M. Nencki, Ber. d. chem. Ges. 19, 1534 (1886).

<sup>3)</sup> H. Bechhold, Zeitschr. f. Hyg. u. Infektionskrankh. 64, 112 (1909) und 84, 1 (1917).



sporen ist ein Gemisch von Tri- und Tetrabromnaphthol stark wirksam. Ob die Halogennaphthole in Alkali oder Seife gelöst sind, macht keinen wesentlichen Unterschied für die Desinfektionskraft. Die Einführung der Sulfogruppe in  $\beta$ -Naphthol und seine Halogenderivate hebt die Wirkung gegen Staphylokokken auf, Schimmelpilze werden durch einige der Sulfosäuren in ihrer Entwicklung gehemmt.

Diese Beobachtungen Bechholds über das von ihm als „Halbspezifität“ bezeichnete verschiedene Verhalten von Halogennaphtholen gegenüber verschiedenen Bakterien zeigt sich namentlich auch bei *Bac. pyocyaneus* und dem Tuberkelbacillus: Tribromnaphthol ist gegen *Pyocyaneus* weniger wirksam als Monochlornaphthol und gegen Tuberkelbacillen ganz unwirksam. Dagegen ist Monochlornaphthol gegen Tuberkelbacillen ein sehr wirksames Desinfiziens (Bechhold).

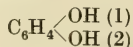
Zur Erklärung der „Halbspezifität“ hat Bechhold die Diffusionsgeschwindigkeit der Halogennaphthole auf der einen, die Adsorbierbarkeit auf der anderen Seite herangezogen. Die Diffusionsgeschwindigkeit nimmt mit steigendem Molekulargewicht ab, die Adsorbierbarkeit dagegen ist bei den Bromnaphtholen größer als bei den Chlornaphtholen und wächst mit der Zahl der Halogenatome. Die beiden Eigenschaften wirken also in entgegengesetzter Richtung. „Die Adsorption wird da überwiegende Bedeutung haben, wo auch die langsam diffundierende Molekel von hohem Molekulargewicht noch eindringen kann (z. B. Tribromnaphthol bei Staphylokokken). Ist aber die Pore zu eng, so wird nur die rasch diffundierende Molekel noch Eingang finden (Monochlornaphthol bei Tuberkelbacillen).“

Ein gewisser Parallelismus ließ sich zwischen der Giftwirkung am ganzen Tier und dem Verhalten gegen das Blut und seine Bestandteile feststellen. Naphthol und seine Halogenderivate verhalten sich um so indifferent, je mehr Halogenatome sie enthalten. Tri- und Tetrabromnaphthole wirken in feiner Suspension auf Blut nicht ein, während die übrigen starke Hämolytica sind.

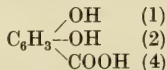
Monochlor-, Monobrom-, Dichlornaphthol sowie  $\beta$ -Naphthol sind ganz schwache Serumfällungsmittel. Di-, Tri- und Tetrabromnaphthole verändern Leukocyten nicht und haben keinen Einfluß auf deren phagocytäres Vermögen. Die übrigen untersuchten Halogennaphthole verändern Leukocyten. Die Zellen quellen, und Plasma und Kern zeigen sich in gefärbten Ausstrichpräparaten verändert.

## II. Zweiwertige Phenole.

### 1. Brenzcatechin (o-Dioxybenzol).



Das Brenzcatechin findet sich unter den Destillationsprodukten zahlreicher Vegetabilien, die Protocatechusäure oder diese Säure liefernde Gerbstoffe enthalten. Es entsteht auch im Tierkörper aus Protocatechusäure



und in geringer Menge durch Oxydation von Phenol und findet sich demgemäß als Schwefelsäureester sowohl im Menschenharn als namentlich im Harn von Pflanzenfressern in kleinen Mengen [Preusse<sup>1)</sup>, Baumann und Preusse<sup>2)</sup>].

<sup>1)</sup> C. Preusse, Zeitschr. f. physiol. Chemie **2**, 324 (1878).

<sup>2)</sup> E. Baumann u. C. Preusse, ebenda **3**, 156 (1879).

Zur Darstellung des Brenzcatechins wird entweder das Guajacol (s. u.) aus dem Buchenholztee mit Aluminiumchlorid oder Jodwasserstoffsäure erhitzt, oder es wird aus den Destillationsprodukten bituminöser Schiefer nach patentiertem Verfahren<sup>1)</sup> gewonnen.

Brenzcatechin krystallisiert in farblosen, breiten Blättern (aus Benzol) vom Schmelzpunkt 104° und Siedepunkt 240—245°. Es ist in Wasser, Alkohol und Äther leicht löslich, mit Wasserdämpfen nicht flüchtig, reduziert Fehlingsche Lösung und gibt mit Eisenchlorid eine Grünfärbung, die auf Zusatz von Soda-lösung in Rotviolett übergeht.

Filtriertes Hühnereiweiß gibt bei allmählichem Zusatz einer 5 proz. wässerigen Brenzcatechinlösung ein flockiges Gerinnsel, das im Überschuß des Eiweißes sich wieder löst. Größere Quantitäten Brenzcatechinlösung bringen die Eiweißlösung vollständig zur Gerinnung. Das Gerinnsel ist im Überschuß der Brenzcatechinlösung nicht löslich [Masing<sup>2)</sup>].

Sowohl von Bakterien wie Schimmelpilzen hemmt Brenzcatechin die Entwicklung (Masing). Buttersäuregärung wird durch Zusatz von 1/2%, alkoholische Gärung durch Zusatz von 1% Brenzcatechin unterdrückt [Brieger<sup>3)</sup>]. Staphylokokken werden in 1 proz. Lösung nach 10—15 Minuten abgetötet, Milzbrandsporen erhalten sich selbst bei 10 tägigem Aufenthalt in 5 proz. Lösung noch zum Teile keimungsfähig. Durch Zusatz von solchen Salzen, die das Brenzcatechin aus wässriger Lösung auszusalzen imstande sind, wird die Desinfektionskraft erheblich gesteigert. Zu diesen Salzen gehören das primäre Natriumsulfat, das allerdings an sich stark antiseptisch wirkt, und das Ammonsulfat, das selbst in gesättigter Lösung wenigstens auf Milzbrandsporen keine erhebliche keimtötende Wirkung ausübt. Staphylokokken werden in einer Lösung, die 1% Brenzcatechin und 25% NaHSO<sub>4</sub> enthält, in 1 Minute abgetötet, Milzbrandsporen bei einem Gehalt der Lösung von 5% Brenzcatechin und 50% NaHSO<sub>4</sub> in 2 Tagen, von 20% Brenzcatechin und 50% (NH<sub>4</sub>)<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> nach 6 Tagen. Dagegen verstärkt Kochsalzzusatz, der das Diphenol nicht auszusalzen vermag, auch die keimtötende Wirkung nicht [Spiro und Bruns<sup>4)</sup>].

Gegenüber dem keimenden Samen von Mais, Getreide, Bohnen, Lupinen und Wicke erweist sich Brenzcatechin giftig [Ciamician und Ravenna<sup>5)</sup>]. Für das Wachstum von Lupinenkeimlingen fanden True und Hankel (l. c.) den Grenzwert 1 : 800.

Frösche zeigen Vergiftungserscheinungen schon nach 1/64 cg und sterben nach 1/4 cg Brenzcatechin. Die Symptome sind Krämpfe, die von allgemeiner Paralyse gefolgt werden, und erhöhte Reflexerregbarkeit, die meist bis kurz vor dem Tode andauert [Masing, Baglioni<sup>6)</sup>]. Nach Brieger wird ein Frosch von 55 g Gewicht in einem Becherglase, dessen Boden mit 5 cm einer 1 promilligen Lösung bedeckt ist, nach einigen Minuten von Krämpfen befallen und stirbt nach 2 Stunden. Bei den kleinsten wirksamen Dosen kommt es nicht zur Lähmung, bei den großen ist das Krampfstadium nur kurz und wenig ausgesprochen. Gelegentlich wurden Symptome beobachtet (Umklammerungsversuche, knurrende Laute wie in der Brunstzeit), die auf eine Erregung des Geschlechtstriebes hin-

<sup>1)</sup> D. R. P. 68 944, Chem. Centralbl. 1893, II, 407.

<sup>2)</sup> A. Masing, Ein Beitrag zur Kenntnis der antiseptischen und physiologischen Eigenschaften des Benzocatechins. Inaug.-Diss. Dorpat 1882.

<sup>3)</sup> L. Brieger, Archiv f. Physiol. Suppl.-Bd. 1879, 65.

<sup>4)</sup> K. Spiro u. H. Bruns, Archiv f. experim. Pathol. u. Pharmakol. 41, 355 (1899).

<sup>5)</sup> G. Ciamician u. C. Ravenna, Atti R. Accad. dei Lincei, Roma (5) 25, 1. 3. (1916); zit. n. Chem. Centralbl. 1916, II, 20.

<sup>6)</sup> S. Baglioni, Zeitschr. f. allg. Physiol. 3, 331 (1904).

deuteten. Nach Unterbindung der Gefäße in einem Beine treten die Krämpfe unverändert auf, nach Durchschneiden der Nerven bleiben sie aus. Auch nach hoher Durchschneidung des Rückenmarks und Zerstörung des Gehirns bleibt die Krampfwirkung — und zwar verstärkt — erhalten; Angriffspunkt ist also wie beim Phenol das Rückenmark (Masing).

Der Herzschlag wird nach subcutaner Injektion von 5 mg Brenzcatechin stark verlangsamt — im Lauf einer Stunde von 44 auf 6 pro Minute — und geschwächt. Die Lungenatmung steht im paralytischen Stadium still (Masing).

Säugetiere zeigen ein ähnliches Vergiftungsbild wie Frösche, nur daß die Krämpfe fast bis zum Tode anhalten und die Paralyse auch bei tödlichen Dosen zurücktritt. Die Atmung wird sehr frequent und oberflächlich, die Tiere gehen an Atemlähmung zugrunde. Nach intravenöser Injektion von 0,04 g pro Kilogramm beim Hunde wird der Puls verlangsamt und der Blutdruck während der Krämpfe erhöht, dann sinkt der Blutdruck stark bei etwa gleichbleibender Pulsfrequenz bis zum Atemstillstand. Bei sehr großer Dosis (0,075 g pro Kilogramm) tritt sofort eine starke Pulsverlangsamung bei gleichbleibendem Blutdruck — auch am curaresierten Hunde — auf. Nach Vagusdurchschneidung erfolgt die Vermehrung der Pulszahl wie beim unvergifteten Tiere, die Pulswelle bleibt groß und voll, der Herzschlag kräftig [Gibbs und Hare<sup>1)</sup>]. Die Blutdrucksenkung ist offenbar auf eine Lähmung des Vasomotorenzentrums zurückzuführen, denn wenn dieses ausgeschaltet ist, tritt zum mindesten nach kleineren Dosen Blutdrucksteigerung ein. Nach den übereinstimmenden Berichten von Dakin<sup>2)</sup> sowie Barger und Dale<sup>3)</sup>, die das Brenzcatechin als Kernsubstanz des Adrenalins und ähnlich wirkender Körper auf ihre sympathicomimetische Wirkung prüften, ruft die Injektion von 5—10 mg bei der geköpften Katze und beim narkotisierten Kaninchen eine starke Blutdruckerhöhung hervor.

Andere sympathicomimetische Wirkungen konnten Barger und Dale nicht feststellen, weder auf die Pupille noch auf die Harnblase der Katze. Am überlebenden vaginalen Katzenuterus in Ringerlösung tritt nur eine leichte Tonussteigerung, keine Hemmung wie nach Sympathicusreizung und Adrenalin auf. Es scheint also das Brenzcatechin eine geringe tonuserregende Wirkung auf die glatte Muskulatur auszuüben.

Am Kaninchenohr zeigt sich eine starke Gefäßfüllung. Die Temperatur steigt während der Krämpfe und fällt nachher unter die normale. Die Speichelsekretion ist vermehrt. Bei Katzen wurde Blut im Harn beobachtet (Masing).

Die Sektionsbefunde sind wenig charakteristisch. Regelmäßig fand sich starke venöse Hyperaemie aller Organe und dunkle Färbung des Bluts bei Katzen, die nicht unmittelbar nach der Vergiftung starben, zuweilen Ikterus.

Eine lokale reizende Wirkung wie beim Phenol ist kaum wahrnehmbar.

Über die toxischen und letalen Dosen beim Warmblüter nach subcutaner Injektion finden sich etwas wechselnde Angaben. Masing sah ein junges Kaninchen von 500 g nach 0,1 g in 2 Stunden sterben und fand 0,02 g toxisch, nach Colasanti und Moscatelli<sup>4)</sup> machen schon 0,01 g Vergiftungserscheinungen. Brieger gibt als letale Dosis 0,3—0,5 g an. Bei subcutaner Einspritzung ist

<sup>1)</sup> W. Gibbs u. H. A. Hare, Dubois Archiv f. Physiol. **1890**, 352.

<sup>2)</sup> H. D. Dakin, Proc. Roy. Soc. Bull. **1905**, 498.

<sup>3)</sup> G. Barger u. H. H. Dale **41**, 19 (1910).

<sup>4)</sup> G. Colasanti u. R. Moscatelli, Bull. dell. acad. med. di Roma 1887/88; zit. n. Jahresber. f. Tierchemie **18**, 28 und Moleschotts Untersuchungen z. Naturlehre **14**, 2. Heft; zit. n. Jahresber. f. Tierchem. **19**, 82.



nach Binet<sup>1)</sup> für Ratten und Meerschweinchen 0,2—0,25 g pro Kilo die geringste tödliche Dosis. Bei Katzen sind nach Masing 0,1 g toxisch, 0,3 g letal, nach Colasanti und Moscatelli vertragen Meerschweinchen bis zu 0,15 g, Katzen bis 0,1 g, Hunde bis 0,3 g, ohne Vergiftungserscheinungen zu zeigen. Intravenös erregen beim Hunde 0,0166 g pro Kilogramm Krämpfe, 0,04 g sind tödlich (Gibbs und Hare).

Die Resorption bzw. Ausscheidung des Brenzcatechins erfolgt nach Fütterung prompter als nach subcutaner Injektion. Denn Colasanti und Moscatelli fanden selbst nach Dosen von 0,2 g meist die Substanz nicht im Kaninchenharn (ein Versuch mit 0,1 g fiel allerdings positiv aus), während nach de Jonge<sup>2)</sup> nach Fütterung von 0,004—0,005 g Brenzcatechin im Harn nachweisbar ist. Die Ausscheidung erfolgt als gepaarte Verbindung, wohl als Ätherschwefelsäure. Denn es läßt sich erst nach Kochen des Harns mit Säure durch Äther ausschütteln (Baumann).

## 2. Resorcin (m-Dioxybenzol) $\text{C}_6\text{H}_4 \begin{smallmatrix} \diagup \text{OH} (1) \\ \diagdown \text{OH} (3) \end{smallmatrix}$ .

Das Resorcin, das bei der Kalischmelze verschiedener Hölzer, Harze und Gerbstoffe sowie bei der trockenen Destillation des Brasilholzextrakts entsteht, wird im großen durch Alkalischmelze der m-Benzoldisulfonsäure gewonnen. Der Schmelzpunkt der farblosen, süßlich schmeckenden Krystalle liegt bei 118°, der Siedepunkt bei 274°; sie sind in Wasser, Alkohol, Äther und Fetten leicht löslich. Die wässrige Lösung färbt sich mit Eisenchlorid violett.

Resorcin fällt schon bei starker Verdünnung Eiweißlösungen [Andeer<sup>3)</sup>]. Es wirkt gegenüber Spaltpilzen antiseptisch, nach Brieger unterdrückt ein Zusatz von 1%, nach Andeer ein solcher von 1,5—2% die alkoholische Gärung. Quantitative Versuche über die antiseptische Wirkung gegenüber Reinkulturen mit exakter Bestimmung der Desinfektionskraft scheinen nicht vorzuliegen.

Der Grenzwert für das Wachstum von Lupinenkeimlingen liegt nach True und Hankel bei 1 : 200.

Nach Delage und Beauchamps (l. c. s. bei Phenol) begünstigt Resorcin die Parthenogenese stärker als die isomeren Diphenole. Dafür, daß die m-Stellung der Hydroxyle diese Wirkung beeinflußt, sprechen auch Versuche mit dreiwertigen Phenolen.

Lokal wirkt das Resorcin ätzend, ohne Schmerzempfindung hervorzurufen und ohne Narbenbildung zu veranlassen (Andeer). Auf diesem Verhalten und seiner antiseptischen Wirkung beruht seine Anwendung in der Dermatologie. Es wird von der intakten Haut aus aufgenommen [Schwenkenbecher<sup>4)</sup>].

Die resorptiven Wirkungen sind qualitativ ähnlich denen des Brenzcatechins, aber die Giftigkeit ist erheblich geringer.

Frösche zeigen, in 5 ccm einer 1 promilligen Resorcinlösung verbracht, Krämpfe, bleiben aber am Leben, während sie in entsprechender Brenzcatechinlösung nach 2 Stunden sterben. Die doppelte Dosis Resorcin tötet nach 6 Stunden.

Kaninchen vertragen 0,5 g Resorcin in Milch ohne Symptome, 1 g (0,37 pro Kilogramm) bewirkt nur vorübergehende oder einige Stunden anhaltende

<sup>1)</sup> P. Binet, *Revue de la Suisse Romande*, 1895 u. *Travaux du labor. de thérapeutique expér. de l'Université de Genève* II, 143 (1896).

<sup>2)</sup> de Jonge, *Zeitschr. f. physiol. Chemie* **3**, 177 (1879).

<sup>3)</sup> J. Andeer, *Centralbl. f. d. med. Wiss.* **1880**, 497.

<sup>4)</sup> Schwenkenbecher, *Engelmanns Archiv f. Physiol.* **1904**, 121.

klonische Krämpfe (Brieger). Für Hunde erwies sich erst die intravenöse Injektion von 0,7 g bis 1 g pro Kilo letal (Gibbs und Hare). Für Meerschweinchen und Ratten ist die Dosis minima letalis bei subcutaner Injektion 0,4 bis 0,5 g pro Kilo (Binet).

Am isolierten Frosch- und Schildkrötenherz ist eine Lösung von 1 : 1000 ohne Wirkung auf die Frequenz des Herzschlages und die Herzarbeit, Lösungen von 2% verringern die Frequenz und Energie und führen zum Stillstand in Diastole. Die Pulsverlangsamung ist durch Vagusreizung bedingt. Kleine Dosen sollen die Herztätigkeit anregen [Beyer<sup>1)</sup>].

Auch am Hunde fanden Gibbs und Hare nach 0,4 g pro Kilogramm intravenös starke Pulsverlangsamung und Sinken des Blutdrucks von 140 mm auf 30 mm. Die Pulsverlangsamung ist zum Teil durch die Dyspnoe bedingt, sie ist an curaresierten Tieren mit künstlicher Atmung geringer. Nach Vagusdurchschneidung steigt die Pulsfrequenz auf das Doppelte, aber nicht so hoch wie beim unvergifteten vagotomierten Tier. Die Blutdrucksenkung nach Dosen von 0,17 g pro Kilogramm ist durch zentrale Vasomotorenlähmung, nicht durch Schwächung des Herzens bedingt: durch Asphyxie läßt sich der Blutdruck nicht mehr in der gewöhnlichen Weise steigern.

In einem Vergiftungsfall am Menschen wurde durch Feigl<sup>2)</sup> sowohl Methämoglobin wie Hämatin im Blut nachgewiesen.

Die Ausscheidung erfolgt zum Teil als Ätherschwefelsäure (Baumann, Herter); ob als Mono- oder Diätherschwefelsäure, ist nicht festgestellt. Das synthetisch dargestellte resorcindikätherschwefelsäure Kali wirkt wesentlich weniger giftig bei Fröschen als Resorcin selbst [Stolnikow<sup>3)</sup>]. Auch Resorcinyglukuronsäure ist aus dem Harn von Kaninchen nach Resorcin dargestellt [Külz<sup>4)</sup>]. Der Harn nach Resorcingebrauch färbt sich, mit Ammoniak versetzt und mit Luft geschüttelt, sofort schön grün, die Farbe geht bald in Braun über [Kimmyser<sup>5)</sup>]. Mit Ammoniak und Chlorzink tritt ein blauer Farbstoff auf, von Andeer<sup>6)</sup> als Resorcinblau bezeichnet, der sich auch beim Erhitzen der Organe mit Resorcin vergifteter Tiere bildet. Vielleicht der gleiche Farbstoff entstand bei der ammoniakalischen Gärung eines an Harnsäure und Indican reichen Harns nach Resorcingebrauch [Stokvis<sup>7)</sup>]. Er verhält sich dem Lackmusfarbstoff ähnlich.

### 3. Hydrochinon (p-Dioxybenzol) $C_6H_4 \begin{matrix} \diagup OH \\ \diagdown OH \end{matrix} \begin{matrix} (1) \\ (4) \end{matrix}$

Das Hydrochinon kommt in einigen Pflanzen frei vor: so in den Blättern, Blüten und Zweigen des südafrikanischen Zuckerbusches [Hesse<sup>8)</sup>], in den in Rußland therapeutisch verwerteten Blättern der Preißelbeere, die davon über 1% enthalten können [Kanger<sup>9)</sup>], in den Knospen des Birnbaums [Rivière und Bailhache<sup>10)</sup>], ferner in kleiner Menge in den Röstprodukten des Kaffees

<sup>1)</sup> Beyer, Amer. Journ. of Med. Sciences, April 1886 (zit. n. Gibbs u. Hare).

<sup>2)</sup> Feigl, Biochem. Zeitschr. **85**, 171 (1917), dort und bei Kobert, Lehrb. d. Intoxikationen II, 1243 auch Lit. über Vergiftungen beim Menschen.

<sup>3)</sup> Stolnikow, Zeitschr. f. physiol. Chemie **8**, 278 (1884).

<sup>4)</sup> E. Külz, Zeitschr. f. Biol. **27**, 247 (1890).

<sup>5)</sup> J. Andeer, Centralbl. f. med. Wissensch. **1881**, 913.

<sup>6)</sup> W. C. Kimmyser, Nederl. Tijds. v. Geneesk. (1883), 725; zit. n. Jahresber. f. Tierchemie **13**, 213.

<sup>7)</sup> M. Stokvis, Nederl. Tijds. v. Geneeskunde **1889**, II, 409; zit. n. Jahresber. f. Tierchemie **19**, 462.

<sup>8)</sup> O. Hesse, Annalen d. Chemie **290**, 317 (1896).

<sup>9)</sup> A. Kanger, Archiv f. experim. Pathol. u. Pharmakol. **50**, 46 (1903).

<sup>10)</sup> G. Rivière u. G. Bailhache, Compt. Rend. Acad. d. Sciences **139**, 81 (1904).

wahrscheinlich als Zersetzungsprodukt der Chinasäure [Bernheimer<sup>1)</sup>]. Aus seinem Glykosid, dem Arbutin, ist es durch Emulsin abspaltbar.

Im großen wird das Hydrochinon durch Reduktion von Chinon mit schwefeliger Säure erhalten.

Es krystallisiert aus Wasser in hexagonalen Prismen oder wird durch Sublimation in monoklinen Blättchen erhalten, die bei 169° schmelzen. Es schmeckt süßlich, löst sich zu etwa 6% in kaltem Wasser, leicht in heißem Wasser, Alkohol und Äther. Hydrochinon ist außerordentlich leicht oxydabel zu Chinhydron und Chinon. Es reduziert Fehlingsche Lösung in der Kälte und Silbernitrat beim Erwärmen.

Das Hydrochinon fällt Eiweißlösungen. Es ist ein *Anaestheticum*, das in seinen Wirkungen etwa dem Brenzcatechin gleichkommt und stärker als Resorcin wirkt. Schimmelpilze wachsen in 0,05proz. Lösungen, Hefe dagegen nicht [Bokorny<sup>2)</sup>].

Die Giftigkeit des Hydrochinons für Pflanzenorgane hängt nach Verschaffelt<sup>3)</sup> davon ab, ob sie Phenolasen enthalten, die das Hydrochinon in das wesentlich giftigere Chinon verwandeln. Alkalizusatz wirkt entgiftend, weil das entstandene Chinon zu höher oxydierten, unlöslichen, dunkelgefärbten Körpern oxydiert wird. Brenzcatechin verhält sich ähnlich Hydrochiningen, die Wirkung von Resorcin dagegen ist von der Anwesenheit von Phenolasen und von Alkali unabhängig.

Nach Beobachtungen an keimenden Samen spielt für die Giftwirkung auch die Fähigkeit der Pflanzen, aus den Diphenolen Glykoside zu bilden, eine Rolle. Hydrochinon erwies sich für Mais giftig, für Bohnen nicht. Bei diesen war Glykosid nachweisbar (Ciamician und Ravena l. c.). — True und Hankel fanden den Grenzwert für das Wachstum von Lupinenkeimlingen bei 1 : 1600, also die doppelte Giftigkeit des Brenzcatechins, die achtfache des Resorcins.

Amöben, Monaden, höhere Infusorien werden durch Hydrochinonlösungen „selbst in verhältnismäßig schwacher Konzentration“ gelähmt [Danilewski<sup>4)</sup>], während Resorcin schwächer wirkt.

Bei allen untersuchten wirbellosen Tieren, Cölenteraten, Echinodermen, Würmern, Arthropoden, Mollusken und auch bei niederen Vertebraten wie dem Amphioxus läßt sich in Lösungen von 1 : 1000—2000 zunächst starke motorische Unruhe und erhöhte Reflexerregbarkeit mit folgender Lähmung feststellen. Bei den Cölenteraten waren die verwandten Lösungen 1 : 100—200. Eine Wiederherstellung der vergifteten Tiere beim Einbringen in frisches Wasser tritt nur ein, wenn dieses nach einigen Minuten erfolgt (Danilewski).

Beim Frosch sind die gleichen Dosen unter den gleichen Erscheinungen tödlich wie vom Brenzcatechin, aber der Tod tritt je nach der Dosis  $\frac{1}{2}$ —3 Stunden später ein (Brieger). Nach Beyer<sup>5)</sup> vermindern kleine Mengen Hydrochinon bei Fröschen die Frequenz des Herzens und die geleistete Arbeit, größere lähmen sukzessive die Wandmuskulatur der großen Venenstämmen, des Sinus und der Vorhöfe, während der Ventrikel nur wenig beeinflußt wird. Bei der Dosschildkröte erhöhen kleine Mengen die Arbeitsleistung des Herzens ein wenig, setzen

<sup>1)</sup> O. Bernheimer, Wiener Akad. Ber. **81**, II, 1032 (1880); zit. n. Ber. d. Chem. Ges. **13**, 2082.

<sup>2)</sup> Th. Bokorny, Allgem. Brauer- u. Hopfenzeitung **56**, 177; zit. n. Chem. Zentralbl. **1916**, I, 1174.

<sup>3)</sup> E. Verschaffelt, Nederl. Tijdskr. v. Geneesk. **1915** I. 1742; zit. n. Maly's Jahresberichten **45**, 814.

<sup>4)</sup> B. Danilewski, Archiv f. experim. Pathol. u. Pharmakol. **35**, 105 (1895).

<sup>5)</sup> Zit. n. Gibbs u. Hare, l. c. 355.



aber die Pulsfrequenz herab, während größere Gaben sowohl die Frequenz wie die Arbeitsleistung verringern. Sinus und Vorhof werden stark, der Ventrikel wenig angegriffen. Das Mittel bewirkt zuerst eine Kontraktion, dann eine Erweiterung der Venen, Capillaren und kleinen Arterien, wobei die Venen am stärksten beteiligt sind.

Bei einem Kaninchen bewirkten 0,4 g pro Kilogramm, per os gegeben, 2 Stunden anhaltende klonische Krämpfe, von denen vollkommene Erholung eintrat.

Nach etwa 0,55 g pro Kilogramm traten ebenfalls klonische Krämpfe und Atemnot auf, die Arterien erweiterten sich, die Ohren fühlten sich brennend heiß an. Speichel- und Tränensekretion waren vermehrt, die Sensibilität blieb intakt, die Auslösung von Reflexen führte zu Krampfanfällen. Die Temperatur stieg zunächst um  $1\frac{1}{2}^{\circ}$ , um dann zu sinken. Die Krämpfe wurden dann schwächer, die Reflexerregbarkeit nahm ab, die Atmung wurde langsamer, und nach  $1\frac{1}{2}$  Stunden trat der Tod ein (Brieger).

Für die Ratte gibt Binet 0,3—0,35 g, für das Meerschweinchen 0,3 g pro Kilogramm als minimale tödliche Dosis an. Bei der Ratte ließ sich zuweilen Methämoglobin im Blute spektroskopisch nachweisen. Bei der leicht an Luft und Licht erfolgenden Oxydation des Hydrochinons ist es erforderlich, das Hydrochinon gegen Licht geschützt aufzubewahren bzw. bei der Injektion geringe Mengen schwefliger Säure zuzusetzen, um etwa gebildetes Chinon zu reduzieren [Boruttau<sup>1)</sup>]. Unter Anwendung dieser Versuchsmaßregel erweist sich das Hydrochinon (und auch das Brenzcatechin) etwas weniger giftig als Brieger angegeben, während Hydrochinon, das in farblosem Glase am Licht gestanden hatte, schon in einer Dosis von 0,2 g per os ein Kaninchen, dessen Gewicht nicht angegeben ist, sofort unter heftigen Krämpfen tötete.

Beim Hunde ist die intravenöse Injektion von 0,08—0,1 g pro Kilogramm letal. Nach Injektion von 0,166 g, die wie schon der fünfte Teil dieser Dosis Krämpfe auslösen, trat infolge zentraler Vagusreizung eine Blutdrucksenkung um etwa 70 mm Hg ein. Nach 0,2 g wurde eine Blutdrucksteigerung beobachtet, die auf gesteigerte Herzaktion und auf Asphyxie infolge der chemischen Veränderung des Bluts bezogen wurden. Zunächst wird der Blutdruck während des Stadiums der beschleunigten Pulsfrequenz noch aufrechterhalten, dann sinkt er mit Eintritt der Lähmung des Respirations- und Vasomotorenzentrums. Die peripheren Vagusendigungen im Herzen werden schließlich auch gelähmt. Das Blut sieht schon nach Dosen von 0,055 g schwarz und tintenähnlich aus (Gibbs und Hare).

Die Herabsetzung der Temperatur durch kleine Hydrochinongaben beim Menschen wurde von Brieger<sup>2)</sup> näher untersucht und vorübergehend therapeutisch verwertet. Schon 0,2 g bewirken häufig, 0,4—0,6 g regelmäßig ein Absinken um  $0,5^{\circ}$  mit Herabgehen der Pulsfrequenz und mäßiger Transpiration ohne besondere Nebenwirkung. Die antifebrile Wirkung hält aber nur sehr kurz an. Nach Seifert<sup>3)</sup>, Steffen<sup>4)</sup> und Schröder<sup>5)</sup> ist die Wirkung auf die Temperatur Fiebernder bedeutender: Herabsetzung von etwa  $2^{\circ}$  und mehr nach Dosen von 0,5 mehrmals täglich.

<sup>1)</sup> H. Boruttau, Über das Verhalten der Di- und Tri-Hydroxybenzole im Tierkörper. Inaug.-Diss. Berlin 1892.

<sup>2)</sup> L. Brieger, Zentralbl. f. d. med. Wiss. 1880, 673.

<sup>3)</sup> Seifert, Untersuchungen über die Wirkungsweise einiger neuer Arzneimittel. Habilitationsschrift. Würzburg 1883; zit. n. Schröder.

<sup>4)</sup> Steffen, Jahresber. d. Kinderheilk. 18; zit. n. Schröder.

<sup>5)</sup> A. G. Schröder, Über Hydrochinon als Antipyreticum, Diss. Berlin 1883.

Zum Studium der Umwandlung und Ausscheidung des Hydrochinons bediente sich Boruttau (l. c.) auf Kossels Vorschlag einer originellen Methode: er untersuchte die Abdrücke der frischen Schnittflächen von Organen auf Bromsilbergelatineplatten. Blut, Leber, Milz, Lunge und Muskelsubstanz eines Hundes, der 2 g Hydrochinon verzehrt hatte, gaben keine Spur von Silberreduktion. Die Schnittfläche der Niere lieferte einen Abdruck der Rinde, der mit helleren und dunkleren Streifen deutlich die Markstrahlen zeigte und nach innen zu ziemlich scharf abgegrenzt war. Die Marksubstanz zeigte ebenfalls eine Reduktion des Silbers, aber in der auch von Kaninchenharn sowie dem künstlich dargestellten Monosulfat erhaltenen rötlichen Nuance. Zwischen beiden lag eine vollkommen klar gebliebene Zone, entsprechend einer dunklen Zone auf dem Nierenquerschnitt selbst. Boruttau nimmt nach diesen Befunden an, daß zur Zeit der Untersuchung das freie Hydrochinon aus dem Blut verschwunden ist, daß die Leber nicht der Hauptort der Paarung des Hydrochinons mit Schwefelsäure ist, sondern die Niere, daß in dieser das Hydrochinon sich in der Rindenschicht anhäuft und in den den Tubuli contorti und Henleschen Schleifen entsprechenden Zwischenschichten die Synthese durch die Tätigkeit der Epithelzellen stattfindet. Als Produkt der Synthese nimmt Boruttau das Hydrochinonmonosulfat wegen der Art der Färbung der Platten an.

Meines Erachtens darf aus den Versuchen höchstens geschlossen werden, daß nach den großen verabreichten Dosen sich unverändertes Hydrochinon in der Nierenrinde und Monosulfat in der Marksubstanz befindet. Ob dieses in der Niere erst entstanden ist, läßt sich auf dem eingeschlagenen Wege ebensowenig entscheiden wie die Frage, ob außerdem der Dischwefelsäureester, der keine Reduktionswirkung ausübt, in irgendeinem Organ, z. B. der Leber, entstanden und in der Niere ausgeschieden ist.

Über die Wirkungen der drei isomeren Dioxybenzole auf den Blutfarbstoff innerhalb und außerhalb des Körpers gibt Heubner<sup>1)</sup> folgende vergleichende Beobachtungen:

Löst man kleine Mengen Hydrochinon oder Brenzcatechin im Blut, so findet man stets nach kurzer Zeit Methämoglobin, Resorcinzusatz wirkt nicht selbst nach viel längerer Zeit.

Über die Wirkung im Organismus von Hunden und Katzen gibt folgende Tabelle Aufschluß:

Tier	Substanz	Dosis subcut. Millimol. pro kg.	I. Blutentnahme nach 1—1½ Stunden Methäm.-Streifen	II. Blutentn. nach 5 Stunden Methäm.- Streifen	
Hund 3	Hydrochinon	0,91	zweifelhaft	fehlt	
Hund 7	Brenz- catechin	0,91	deutlich erkenn- bar, schwach	fehlt	
Hund 1	Resorcin	0,91	sicher fehlend	fehlt	
Katze 5	Hydrochinon	0,45	schwach, doch sicher erkennbar	schwach	Tier stirbt über Nacht. Im Leichen- blut M. Str. schwach
Katze 7	Resorcin	1,00	zweifelhaft (sehr schwach?)	stark	Tier stirbt über Nacht. Im Leichen- blut M. Str. deutlich

<sup>1)</sup> W. Heubner, Archiv f. experim. Pathol. u. Pharmakol. 72, 239 (1913).

### III. Dreiwertige Phenole.

#### 1. Pyrogallol (Pyrogallussäure) $C_6H_3$ $\begin{matrix} \text{OH (1)} \\ \text{OH (2)} \\ \text{OH (3)} \end{matrix}$

**Chemisches.** Das Pyrogallol wird durch Erhitzen aus Gallussäure unter Abspaltung von Kohlensäure erhalten. Es bildet farblose, dünne Plättchen oder Nadeln vom Schmelzpunkt  $132,5$ — $133,5^\circ$  und von bitterem Geschmack. Die Krystalle sind in Wasser, Alkohol und Äther leicht löslich. Pyrogallol absorbiert in alkalischer Lösung rasch Sauerstoff unter Bräunung und wird deshalb in der Gasanalyse verwandt; es reduziert Silber, Gold und Mercurosalze. Mit Ferrosalzen, die etwas Ferrisalz enthalten, entsteht eine blaue Färbung, die rasch in Braunrot übergeht, durch kleine Mengen Alkali aber wieder restituiert wird. Mit überschüssigem Eisenoxyd entsteht ebenso wie mit vielen anderen Oxydationsmitteln Purpurogallin, ein in roten Nadeln krystallisierendes Chinon, das seinerseits wieder stark reduzierend wirkt und mannigfache Farbenreaktionen gibt.

Das Pyrogallol findet in der Farbstoffindustrie, in der Photographie als Entwickler, ferner als Haarfärbemittel und therapeutisch gegen Hautkrankheiten, namentlich als Mittel gegen Psoriasis Verwendung.

**Wirkungen auf Eiweißkörper und Mikroorganismen.** Pyrogallol gibt mit Eiweißlösungen in Wasser schwer, in Überschuß von Eiweißlösungen sowie auf Zusatz von etwas Soda leicht lösliche Fällungen. Seine antiseptischen Wirkungen sind mit den modernen quantitativen Methoden an Reinkulturen bisher nicht geprüft. Eine ältere Untersuchung von Bovet<sup>1)</sup> (unter Nencki) kam zu folgenden Resultaten: Tierische Gewebe können in  $1$ — $1\frac{1}{2}$ proz. Lösung monatelang aufbewahrt werden, ohne daß sich darin Mikroorganismen entwickeln oder Geruch entsteht.  $2$ — $2\frac{1}{2}$ proz. Lösungen töten in stark riechenden Fäulnisgemengen die Bakterien in kurzer Zeit ab und nehmen ihnen den Geruch. Pyrogallol verhindert die Schimmelbildung und unterdrückt in 2proz. Lösung die alkoholische Gärung des Traubenzuckers.

Der Grenzwert für das Wachstum von Lupinenkeimlingen liegt bei  $1:1600$  in frischen, bei  $1:6400$  in alten Lösungen (True und Hankel l. c.).

**Wirkungen auf Wirbeltiere.** Lokale Wirkung. In Salbenform auf die menschliche Haut gebracht, ruft das Pyrogallol nach Jarisch<sup>2)</sup> nur geringe Reizwirkung und Dunkelfärbung, nach energischen Verbänden nur vereinzelt Ekzeme hervor. Nach Unna<sup>3)</sup> besitzt es eine stark keratoplastische Wirkung, die auf die Reduktionswirkung zurückgeführt wird. Durch lang anhaltende Gefäßkontraktion, die Natanson<sup>3)</sup> bestätigt, wird das Blutgefäßsystem der Haut verkleinert, und die Verhornung wird befördert.

Im Tierexperiment ist als lokale Reaktion beim Frosch nach Injektion in die Lymphsäcke eine blutige Transsudation nachgewiesen (Natanson).

Konzentrierte Lösungen ( $1:4$ — $5$ ) bewirken bei subcutaner Injektion am Säugetier Schorfbildung mit nachfolgender Ulceration, ohne daß es zu Vergiftungserscheinungen kommt, bei intravenöser Injektion Thrombose infolge Blutkörperchenveränderung und Nekrose der Gefäßendothelien [Petrone<sup>4)</sup>].

<sup>1)</sup> V. Bovet, Journ. f. prakt. Chemie N. F. **19**, 445 und Lyon médical Jan. 1879.

<sup>2)</sup> A. Jarisch, Wien. med. Blätter (1878), Nr. 15 u. 16 und Zeitschr. f. klin. Med. **1**, 631 (1880).

<sup>3)</sup> P. G. Unna, Dermatologische Studien, Heft 2. Hamburg 1886; zit. n. A. Natanson, Beiträge zur Kenntnis der Pyrogallolwirkung, Inaug.-Diss. Dorpat 1888, S. 19.

<sup>4)</sup> A. Petrone, Ricerche cliniche e sperimentali sull' avvelenamento da acido pirogallico 242 Stn. Catania referiert n. Husemann, Virchow-Hirschs Jahresber. (1895), I, 363.



Die Resorption erfolgt leicht selbst von der äußeren Haut aus, wie u. a. der von Neisser<sup>1)</sup> beschriebene Fall einer tödlichen Pyrogallolvergiftung eines mit großen Mengen Pyrogallolsalbe behandelten Psoriasisranken beweist.

Die Ausscheidung geschieht zum Teil in unveränderter Form [Bernard<sup>2)</sup>, Jüdel<sup>3)</sup>, Vitali<sup>4)</sup>]. Ein Teil wird nach Baumann und Herter<sup>5)</sup> als Ätherschwefelsäure ausgeschieden. Der meist schon dunkel ausgeschiedene Harn färbt sich auf Zusatz von Natronlauge bei Luftzutritt braun. Mit eisenoxydhaltigem Eisenvitriol entsteht anfangs eine blauviolette Färbung, die in eine blauschwarze Fällung übergeht. Ähnlich reagieren Ferrisalze, wenn ein Überschuß vermieden wird, wohl infolge der gleichzeitigen Anwesenheit reduzierender Stoffe im Harn. Im Hundeharn fand sich schon nach 0,5 g Pyrogallol zuweilen eine Substanz von Säurecharakter, die mit konzentrierter Salpetersäure eine feuerrote Färbung gab (Jüdel). Die Ausscheidung kleiner Mengen scheint schnell zu erfolgen: Jüdel nahm 0,5 g Pyrogallol in Milch abends um 9 $\frac{1}{2}$  Uhr, ließ um 11 Uhr Harn, über dessen Verhalten nichts mitgeteilt ist, und erhielt dann im Morgenharn keine Pyrogallolreaktion mehr.

Über das Verhalten des Pyrogallols im Tierkörper macht Petrone einige Angaben, die ich nach dem Referate von Husemann wörtlich wiedergebe, obwohl die Einheitlichkeit der darin genannten Substanzen, die man in den chemischen Handbüchern vergeblich sucht, fraglich erscheinen muß:

Im Blute verwandelt sich die Pyrogallussäure, indem sie den roten Blutkörperchen Sauerstoff entzieht und dadurch das Hämoglobin auflöst (?), in das außerhalb des Organismus aus ihr entstehende braune, wie das Pyrogallol in Wasser leicht lösliche, dagegen in absolutem Alkohol, Chloroform und Glycerin unlösliche, auf den Organismus weder intern noch bei sonstiger Applikation giftig wirkende Pyrogallin, das sich als braune Masse besonders in der Leber und in geringem Maße in den Nieren ablagert, auch von den weißen Blutkörperchen aufgenommen wird und dabei charakteristische Veränderungen der Färbung von Leber und Nieren, in beschränkter Weise auch von anderen Organen hervorbringt. Aus der Leber, in der es sich bei längerem Verweilen teilweise in nicht in Wasser lösliche Metagallussäure (Gallhuminsäure) verwandelt, kann es in frischen Fällen völlig, in älteren teilweise mit Wasser extrahiert werden. In den fraglichen Extrakten kann man durch Behandeln mit Säuren, insbesondere mit Salpetersäure, oder durch Erhitzen das Pyrogallin in Metagallussäure überführen, wodurch man die ursprüngliche Pyrogallolreaktion mit Ammoniak (gelborangebraune Färbung) wieder herstellt (forensischer Nachweis). Pyrogallussäure als solche kann noch nach 24 Stunden (zwei Wochen und mehr) im Blute, noch länger aber in der Galle nachgewiesen werden, in die sie aus der Leber überzugehen scheint, während in dieser selbst nur Pyrogallin vorhanden ist, das man daraus noch nach Monaten, soweit es nicht in Metagallussäure übergegangen ist, mit Wasser extrahieren, stets aber mit diesem in alkalische Flüssigkeiten überführen kann, während in Chloroform, Glycerin und absoluten Alkohol nichts übergeht.

Allgemeines Vergiftungsbild. Beim Frosche treten die motorischen Reizeerscheinungen noch stärker zurück als nach den Biphenolen. Nach Injek-

<sup>1)</sup> A. Neisser, Zeitschr. f. klin. Med. **1**, 88 (1880).

<sup>2)</sup> Cl. Bernard, Leçons sur les propriétés physiologiques et les altérations pathologiques des liquides de l'organisme. Paris 1859, II, 144; zit. n. Natanson.

<sup>3)</sup> G. Jüdel, Hoppe-Seylers Med.-chem. Untersuchungen III, 422 (1868).

<sup>4)</sup> D. Vitali, Jahresber. d. Pharmacie **1894**, 827; zit. n. Heffter, Ergebnisse d. Physiologie **4**, 250 (1905).

<sup>5)</sup> E. Baumann u. C. Herter, Zeitschr. f. physiol. Chemie **1**, 264 (1877/78).

tion von 1—2 cg macht der Frosch einige heftige Sprünge und verharret dann in nahezu vollständiger Bewegungslosigkeit. Die Lähmung schreitet vom Zentrum nach der Peripherie fort. Ist sie unvollkommen, so beobachtet man leichtes Zittern und ataktische Bewegungen. Reflexe sind bis kurz vor dem Tode auflösbar. Der Herzschlag ist verlangsamt und abgeschwächt, und nach tödlichen Dosen tritt nach einigen Stunden Herzstillstand ein, während die peripheren Nerven noch erregbar sind (Binet, Natanson l. c.).

Die gründlichen pathologisch-anatomischen Untersuchungen Natansons ergaben folgende Veränderungen: Das Blut ändert seine Farbe, es nimmt einen orangebraunen Ton an. Dabei bleiben die Blutkörperchen entweder ihrer Form nach intakt oder zeigen eine Reihe von Veränderungen, und zwar Aufquellung, Austritt der stark granulierten Kerne aus den Zelleibern, Zusammenschmelzen der Blutkörperchen in unkenntliche größere Ballen und Umwandlung derselben in homogene Gerinnsel. In den Organen ist eine verschiedene stark ausgesprochene Stase und Dilatation der Gefäße vorhanden. In die Lymphsäcke und das Darm-lumen findet eine so starke Transsudation von roten Blutkörperchen statt, daß deren relative Zahl im Transsudat größer wird als im Herzblut. In den quergestreiften Muskeln verschwindet in einem Teile der Fasern die Querstreifung, die Kerne werden unsichtbar, die Muskelsubstanz quillt in dem Sarkolemm Schlauch auf, gerinnt zu homogenen Klumpen und zeigt endlich totalen molekularen Zerfall. Am Herzen findet man außer den allgemeinen Muskelveränderungen ein Auseinanderweichen der Fibrillen und Füllung der Spalten mit Blut, am Endokard Infiltration, Läsion des Endothels und fibrinöse Auflagerungen auf den Klappen. Epithelläsionen finden sich auch im Intestinaltractus, Trübung der Parenchymzellen mit schlechter Färbbarkeit in Leber, Niere, Lunge und Milz.

Bei Meerschweinchen und Ratten entwickelt sich schnell das Bild großer Schwäche, von Stupor und verminderter Reflexerregbarkeit schließlich des Koma bei verengten Pupillen. Schwaches Zittern in einzelnen Gliedern oder Muskelgruppen tritt dazwischen auf. Augen und Schnauze der Ratten weisen durch ihre bräunliche Verfärbung auf Blutveränderung hin.

Von der Vergiftung des Kaninchens beschreibt Neisser vier Stadien: Nach subcutaner Injektion von Dosen unter 1 g pro Kilogramm tritt bald Temperaturerniedrigung, Pulsbeschleunigung und beschleunigte Atmung auf. Die Tiere sitzen schläfrig und indolent im Käfig und fressen nicht. In diesem Stadium ist das Blut schwarz, ohne daß sich spektralanalytisch eine Veränderung nachweisen ließe; Galle, Speichel, Blutserum sind braun gefärbt. Steigert man die Dosis auf 1 g pro Kilogramm, so treten zunächst die beschriebenen Erscheinungen verstärkt auf. Nach 3—10 Stunden folgt ein Schüttelfrost, das Tier legt sich auf die Seite, streckt in beständigem Tremor die Pfoten von sich, atmet sehr schnell, ist auffällig müde und zeigt nur schwachen Cornealreflex. Dieser Zustand dauert entweder mehrere Stunden bis zum Tode an, oder es tritt zunächst Erholung, dann aber nach 18—24 Stunden der Tod in einem zweiten Anfall ein, oder endlich das Tier übersteht die Vergiftung, nachdem noch mehrere an Intensität und Dauer abnehmende Anfälle sich wiederholt haben. Jeder Anfall ist mit einer Entleerung von Harn verbunden, der Oxyhämoglobin, Methämoglobin und vielleicht auch Hämatin enthält. Im Blut sind zerstörte Erythrocyten reichlich zu finden. Die großen Venenstämmen sind von schwarzen, teerartigen Gerinnseln erfüllt.

Nach etwas größeren Dosen gehen die Kaninchen schneller unter ähnlichen Erscheinungen im ersten Anfall zugrunde. Die Zerstörung der Erythrocyten und die Verfärbung ist im Blute nachweisbar, aber die Hämoglobinurie fehlt.

Dosen von 2 g töten schon in  $\frac{3}{4}$ —2 Stunden unter schnellem Abfall der Temperatur und der Pulsfrequenz. Das Tier liegt in beständigem Tremor, hin und wieder mit leichten konvulsivischen Zuckungen des ganzen Körpers, mit weit geöffneten Augen auf der Seite, bis der Tod ohne bemerkenswerte Zuckung eintritt. Das Blut ist schwarz und zähflüssig, in den Gefäßen zum Teil geleeartig erstarrt, aber Schatten oder Fragmente von Erythrocyten lassen sich nicht oder kaum auffinden.

Hunde, die 3—4 mal so empfindlich für das Gift sind wie Kaninchen (Neisser) und Katzen, gehen unter ähnlichen Erscheinungen zugrunde. Nur tritt — auch bei subcutaner Einspritzung — namentlich bei Hunden heftiges Erbrechen und Diarrhoe in den Vordergrund des Vergiftungsbildes, und Ikterus wird beobachtet (Jüdel, Natanson, Petrone).

Nach intravenöser Injektion von 0,05 g pro Kilogramm tritt eine geringe Blutdrucksteigerung und Pulsverlangsamung, wohl infolge von Asphyxie, auf. 0,1 g bewirken im Lauf von 8 Minuten bei einem auf die Hälfte verlangsamten, zunächst noch kräftigen Puls Absinken der Blutdruckkurve bis zur Abscisse. Die Respiration steht 2—3' vor dem Herzen still. Künstliche Atmung hält den Tod nicht auf. Der Tod erfolgt ohne Zuckungen (Gibbs und Hare).

Die für die Organe des Frosches beschriebenen Veränderungen finden sich auch beim Warmblüter, in verschärftem Maße namentlich die degenerativen Veränderungen an den Skelettmuskeln und am Herzen, deren Einzelheiten Natanson eingehend schildert, sowie in der Leber [Afanassiew<sup>1</sup>]. Die Niere zeigt entweder nur das Bild einer hochgradigen Stase mit oder ohne Blutungen oder das einer tubulären oder glomerulo-tubulären Nephritis. Bei mehr chronisch verlaufenen Vergiftungen findet sich in den Nieren neben den Residuen einer Hämoglobinurie eine starke Verbreiterung des interstitiellen Gewebes.

Die Vergiftungserscheinungen und Sektionsbefunde, die Neisser und Petrone am Menschen beobachteten, stimmen mit den an Hunden festgestellten im wesentlichen überein; sie scheinen zunächst mit Ikterus und Fieber zu beginnen, während der Kollaps und soporöse Zustand mit Temperaturniedrigungen und die charakteristischen Nierenerscheinungen erst später folgen. In den letal verlaufenen Fällen trat der Tod nach 2—7 Tagen ein.

An Stoffwechselstörungen verzeichnet Petrone vom zweiten Tag an Urobilinvermehrung, Ausscheidung von Leucin und Tyrosin im Harn, Ikterus, der bei Überlebenden nach etwa 2 Wochen verschwand, und spät auftretende Zuckerausscheidung, die über einen Monat anhielt. Kast<sup>2</sup>) beobachtete bei Hunden nach einmaliger Injektion tödlicher Dosen enorme Vermehrung der Chlorausscheidung, die auf den Blutkörperchenzerfall bezogen wird.

Als Grundwirkung des Pyrogallols muß wohl die Veränderung des Bluts angesprochen werden. Daß ihm überhaupt ein wesentlicher Einfluß auf das Zentralnervensystem zukommt, ist nicht erwiesen. Die motorischen Reizerscheinungen sind bei allen Versuchstieren gering, und die Lähmungssymptome brauchen nicht als Wirkungen auf das Zentralnervensystem gedeutet zu werden. Versuche von Overton<sup>3</sup>) an Kaulquappen sprechen sogar dagegen: In 0,5 proz. Lösungen bewegen sich Kaulquappen in den ersten 15—20 Minuten fast normal, die Zirkulation ist aber schon sehr geschwächt und hört wenige Minuten später ganz auf, wobei die Beweglichkeit zunächst erhalten bleibt. Nach 25 Minuten langem Aufenthalt in der Lösung tritt keine Erholung bei der Überführung in

<sup>1</sup>) M. A. Afanassiew, Virchows Archiv **98**, 472 (1884).

<sup>2</sup>) A. Kast, Zeitschr. f. physiol. Chemie **12**, 279 (1888).

<sup>3</sup>) E. Overton, Studien über die Narkose. Jena 1901, S. 135.



Wasser ein. In Lösungen 1 : 1000 hört die Zirkulation in der Schwanzflosse in etwa einer Stunde ganz auf, die Reizbarkeit erlischt nach 2—3 Stunden.

Die von Kobert<sup>1)</sup> beschriebene Entstehung der Hämogallol genannten, in Wasser und Alkohol ganz unlöslichen Substanz, die sich außerhalb des Körpers bei Luftabschluß aus Blut unter der Einwirkung von konzentrierter Pyrogallol-lösung bildet, spielt bei der resorptiven Vergiftung wohl keine Rolle. Dagegen ist die Methämoglobinbildung, die verdünnte Lösungen in oxyhämoglobinhaltigem Blut im Reagensglas bewirken (Weyl und Anrep<sup>2)</sup>), auch im Tierkörper durch spektroskopische Untersuchung des Bluts (Binet) und im Harn (Baumann und Herter) sichergestellt. Indessen scheint nach den Beobachtungen von Binet und den negativen Befunden von Jüdel die Methämoglobinbildung intra vitam keine weitgehende zu sein. Wenn trotzdem das Bild der Pyrogallolvergiftung dem durch Methämoglobinbildner hervorgerufenen ähnelt, so findet das seine Erklärung in der tatsächlich nachgewiesenen Sauerstoffverarmung, die bis zu einem Gehalt von 0,2, ja sogar 0,65% in den Arterien gehen kann [Quincaud<sup>3)</sup>, Danilewski<sup>4)</sup>] und den mikroskopisch darstellbaren Veränderungen des Bluts. Die weitgehenden Einwirkungen, die Wedl<sup>5)</sup> beschrieben hat, Entfärbung, Quellung, Auftreten einer doppelt konturierten Corticalschicht, Klumpenbildung im Innern und Austritt der Klümpchen durch die Corticalschicht hindurch, lassen sich zwar nur extra corpus durch starke Lösungen erzielen, aber auch bei den vergifteten Tieren, bei Fröschen, Hunden und Katzen, weniger bei Kaninchen, sah Natanson das frisch entnommene Blut stark verändert. Ein Teil der Froschblutkörperchen war äußerst blaß, gequollen, die Kerne gestreift oder granuliert, in den Zelleibern fanden sich gelbrote, stark lichtbrechende Körnchen. Vielfach waren nur lose Zellkerne ohne die zugehörigen Zelleiber zu sehen. Im Hundeblut waren die Erythrocyten geschrumpft, im durchfallenden Licht gelbrot statt gelbgrün, das Plasma rötlich gefärbt und in ihm größere oder kleine Haufen etwa 1,5  $\mu$  großer, farbloser, stark tingierbarer Körnchen. Diese Blutveränderungen und das Zusammenschmelzen der Blutkörperchen zu homogenen Massen führen, wie schon oben erwähnt, zu Stase und zu Gefäßverstopfungen in allen Organen [s. auch Silbermann<sup>6)</sup> und Heinz<sup>7)</sup>], die im Verein mit dem Sauerstoffmangel die degenerativen Veränderungen der Organparenchymzellen und die zahlreichen Blutungen wohl zu erklären imstande sind.

Außer den Blutveränderungen und den durch sie bedingten Ernährungsstörungen in den Organen muß aber auch noch eine direkte Schädigung der Skelett- und Herzmuskulatur angenommen werden. Denn nach einer in etwa 2 Stunden zum Tode führenden Vergiftung einer Katze waren in den Muskeln Längs- und Querstreifung meist verschwunden und vielfach eine granuliert Substanz aufgetreten, die auch in polarisiertem Lichte nicht mehr das Verhalten der Muskulsubstanz zeigte. Die Herzmuskulatur ließ ebenfalls kaum mehr ihre normale Struktur erkennen, sondern glich unter dem Mikroskop einer stark und unregelmäßig gefalteten homogenen Membran. Erst beim Entwässern

<sup>1)</sup> R. Kobert, Sitzungsber. d. Dorpater Naturforscher-Gesellschaft 1891, 446 u. Chr. Busch, Arbeiten aus dem Dorpater pharmakol. Institut H. VII. 85 (1891).

<sup>2)</sup> Th. Weyl u. B. von Anrep, Dubois' Archiv f. Physiol. 1880, 227.

<sup>3)</sup> Ch. E. Quincaud, Comp. Rend. Soc. Biol. 1885, 86.

<sup>4)</sup> B. Danilewski, Russkaja Medicina 1885, S. 127 u. 251; zit. n. Kobert, Lehrb. d. Intoxikationen, 2. Aufl. Stuttgart 1906, S. 780.

<sup>5)</sup> C. Wedl, Sitzungsber. d. Akad. d. Wiss. Wien 64, 1. Abt., 405 (1871).

<sup>6)</sup> O. Silbermann, Virchows Archiv. 117, 304 (1889).

<sup>7)</sup> R. Heinz, ebenda 126, 495 (1891).

in Alkohol kam bei der Skelettmuskulatur mehr als beim Herzmuskel die normale Struktur wieder teilweise zum Vorschein (Natanson).

Bezüglich der Veränderungen, die Muskel [Nasse<sup>1)</sup>] und Speicheldrüsen (Merkel<sup>2)</sup>, Natanson) beim Liegen in Pyrogallollösungen erlitten, sei auf die morphologischen Originaluntersuchungen verwiesen.

Die tödlichen Dosen des Pyrogallols betragen pro Kilogramm Tier bei subcutaner Injektion für den Frosch 0,2—0,3 g, für die Ratte 0,6—0,7 g, das Meerschweinchen 0,8—1,2 g (Binet), das Kaninchen etwas mehr als 1 g (Neisser), Katzen und Hunde 0,3—0,4 g (Neisser, Natanson). Intravenös beigebracht töten 0,08—0,1 g pro Kilogramm Hund (Gibbs und Hare). Vom Menschen gibt Dalché<sup>3)</sup> an, daß 15 g innerlich trotz Erbrechen tödlich wirkten, während in einem Falle von Mailard und Andeoud<sup>4)</sup> 8 g vertragen wurden.

**Chronische Vergiftung.** Vielfach wiederholte Injektionen kleiner Pyrogalldosen (je 0,06—0,35 g pro Kilogramm an 30 aufeinander folgenden Tagen) führen beim Kaninchen zu einer schweren Anämie, deren Einzelheiten v. Domarus<sup>5)</sup> wenigstens für einen Fall genauer beschrieben hat. Der Hämoglobingehalt (nach Sahli bestimmt) sank während des Monats der Injektionen von 110% auf 23%, die Zahl der Erythrocyten von 6 930 000 auf 1 310 000, die der Leukocyten mit starken Schwankungen von 13 400 auf 4900. Die Leber zeigte bei dem durch Nackenschlag getöteten Tiere wie auch nach anderen Blutgiften im mikroskopischen Bilde größte Ähnlichkeit mit dem histologischen Habitus einer leukämischen Leber und dem fötaler Lebern, den man etwa von menschlichen Embryonen im 5.—7. Monat kennt. Das Knochenmark war besonders reich an Pigment, im übrigen typisches, vorwiegend erythropoetisches Zellmark. Die Milz bot ein charakteristisches Bild, wie es durch die übrigen Blutgifte nicht erhalten wurde. In dem stark vergrößerten Organ war alles lymphoide Gewebe einschließlich der Follikel bis auf spärliche Reste verschwunden. Außer den Follikelresten sah man nur eine ungeheure Ansammlung von kernlosen roten Blutkörperchen, die infarktartig die rote Pulpa durchsetzten und augenscheinlich alle übrigen cellulären Elemente zum Schwenden bringen. Die Wände einzelner Follikelgefäße erschienen nekrotisch, wodurch wohl die Blutung in den Follikeln zu erklären ist. Freies oder intracelluläres Pigment fehlte.

Nach Bonanni<sup>6)</sup> treten als Folge wiederholter Einspritzung von kleinen Pyrogalldosen beim Kaninchen Veränderungen im Stoffwechsel auf, die auf einen vermehrten Eiweißzerfall und Verminderung der Oxydationsvorgänge und synthetischen Prozesse im Körper schließen lassen. Die Gesamtschwefelausscheidung ist vermehrt. Der prozentische Anteil des sog. neutralen Schwefels an der Gesamtschwefelausscheidung steigt an (von 20—21% auf 27—30%), die Oxydation von Benzol zu Phenol und die Paarung von Benzoesäure mit Glykokoll sind herabgesetzt.

Nach Petro ne soll eine begrenzte Gewöhnung an Pyrogallol bei wiederholter Verabreichung möglich sein.

<sup>1)</sup> O. Nasse, Zur Anatomie und Physiologie der quergestreiften Muskelsubstanz. Leipzig 1882.

<sup>2)</sup> Fr. Merkel, Die Speicheldrüsen, Rektoratsprogramm. Leipzig 1883.

<sup>3)</sup> Dalché, Semaine médicale (1896), Nr. 27; zit. n. Kobert.

<sup>4)</sup> Mailard u. Andeoud, Revue de la Suisse rom. (1891), Nr. 9; zit. n. Kobert.

<sup>5)</sup> A. v. Domarus, Archiv f. experim. Pathol. u. Pharmakol. 58, 335 (1908).

<sup>6)</sup> A. Bonnani, Boll. acad. med. di Roma 26, Fasc. 8 (1900); zit. n. Jahresber. f. Tierchemie 30, 571.

$$\begin{array}{c} \text{OH (1)} \\ \text{2. Phloroglucin } \text{C}_6\text{H}_3 \begin{array}{l} \swarrow \text{OH (3)} \\ \searrow \text{OH (5)} \end{array} \end{array}$$

Das Phloroglucin, eine süßschmeckende, farblose, in rhombischen Tafeln und Plättchen mit 2 Mol. Wasser krystallisierende Substanz vom Schmelzpunkt 217—219° (bei raschem Erhitzen) findet sich in geringen Mengen frei in vielen Pflanzen und wird aus zahlreichen Pflanzenstoffen durch Spaltung mit Ätzkali erhalten, so aus Phloretin, das seinerseits aus dem Glykoside Phlorrhizin durch hydrolytische Spaltung entsteht, aus der Filixsäure und dem Maclurir, einem Abfallprodukt der Fabrikation von Gelbholzextrakt, das zur technischen Darstellung des Phloroglucins benutzt wird. Fabrikmäßig wird es auch aus dem Chlorzinndoppelsalze von symmetrischem Triaminobenzol, das durch Reduktion von symmetrischem Trinitrobenzol mit Zinn und Salzsäure entsteht, durch Kochen mit Wasser gewonnen. Phloroglucin löst sich zu etwa 1% in Wasser, leicht in Alkohol und Äther. Es reduziert Fehlingsche Lösung, gibt mit Eisenchlorid eine blauviolette Färbung und absorbiert in alkalischer Lösung Sauerstoff, aber schwächer als Pyrogallol.

Nach Andeer<sup>1)</sup> geben seine Lösungen mit Eiweiß keine Fällungen und werden Blut und andere leicht gerinnende Gewebesäfte durch Phloroglucin vor Gerinnung geschützt. Fäulnis wird nur wenig gehemmt, Schimmelbildung nicht verhindert. (Eine Lösung von Phloroglucin-Salzsäure empfiehlt Andeer als vorzügliches Mittel zur Entkalkung von Knochen für histologische Untersuchungen.)

Das Phloroglucin ist von allen untersuchten Phenolen das auf den Tierkörper wenigst wirksame, während es in gleicher Konzentration wie Phenol das Wachstum von Lupinenkeimlingen hemmt (True und Hankel l. c.).

Kaulquappen verhalten sich in 1 proz. Lösung (0,04 g Molekel) während der ersten Stunde fast wie in reinem Wasser; allmählich werden die Bewegungen etwas beeinträchtigt, doch sind sie noch nach 24 Stunden ziemlich lebhaft. Nach 24 Stunden wird die Zirkulation träge [Overton<sup>2)</sup>]. 1 ccm einer 2 proz. wässerigen Lösung (die Angaben über die Löslichkeit lauten verschieden, s. o.) erweist sich beim Frosch, subcutan injiziert, unwirksam. Bei Durchspülung eines Frosches mit 400 ccm der gleichen Lösung treten erst nach 15 Minuten Andeutungen von klonischen Zuckungen auf, die nach 20—28 Minuten deutlich werden, aber schwach bleiben [Baglioni<sup>3)</sup>]. Nach einem Versuch von Stolnikow<sup>4)</sup> dagegen vermag ein Frosch auf 4 cg nach 30 Minuten sich nicht mehr aus der Rückenlage aufzurichten, er reagiert nicht mehr auf starkes Kneifen, zuweilen treten krampfartige Zuckungen auf. Nach 1 Stunde ist der Tod eingetreten.

Bei Ratten und Meerschweinchen beobachtete Binet (l. c.) nach subcutaner Injektion von Lösungen in stark verdünntem Alkohol die Erscheinungen einer sehr abgeschwächten Phenolvergiftung: leichte Muskelzuckungen, dann Schwäche, Liegen auf der Seite, dabei stets vereinzelte Zuckungen in der Muskulatur, später Unerregbarkeit, Koma mit Temperaturabfall, das zum Tode führen kann. Bei der Autopsie findet man Kongestion in den Eingeweiden, kein Methämoglobin im Blute, im Urin zuweilen Eiweiß. Die toxischen Dosen be-

<sup>1)</sup> J. Andeer, Zentralbl. f. d. med. Wiss. 1884, 193 u. 574.

<sup>2)</sup> E. Overton, Studien über die Narkose. Jena 1901, S. 135.

<sup>3)</sup> S. Baglioni, Zeitschr. f. allgem. Physiol. 3, 336 (1904).

<sup>4)</sup> Stolnikow, Zeitschr. f. physiol. Chem. 8, 277 (1884).



tragen für die Ratte 1,2 g pro Kilogramm, für das Meerschweinchen 0,85 g (auf wasserfreie Substanz berechnet).

Intravenöse Injektion von 0,06 g pro Kilogramm bewirken beim Hunde eine Pulsverlangsamung, die auf peripherer Vagusreizung zu beruhen scheint (Gibbs und Hare<sup>1)</sup>). Um den Tod durch Respirationsstillstand herbeizuführen, bedarf es einer Dosis von 1—1,2 g pro Kilogramm. Zur Analyse der Wirkungen sind solche Versuche nicht wohl verwertbar, da große Mengen hypotonischer Lösungen injiziert wurden. Es läßt sich deshalb auch nicht ohne weiteres sagen, worauf die ziegelrote Färbung und das breiartige Aussehen des Blutes beruht, von dem Gibbs und Hare berichten. Eine Einwirkung auf den Blutfarbstoff scheint indessen dem Phloroglucin zuzukommen; denn nach Andeer wird das dem Einfluß des Phloroglucins ausgesetzte dunkle venöse Blut granat-, ja hell-kirschrot.

Beim Kaninchen erwiesen sich 0,5 g Phloroglucin subcutan als wirkungslos (Pittinger<sup>2</sup>) unter Kunkel). Phloroglucin konnte im Ätherextrakt des Harns, auch nach Kochen mit Salzsäure nicht durch die Vanillin-Salzsäurereaktion nachgewiesen werden. Dagegen soll nach Versuchen im Leipziger pharmakologischen Institut<sup>3</sup>) der Harn von Hunden, denen 1 g Phloroglucin eingegeben war, direkt die Rotfärbung mit Vanillin-Salzsäure geben.



Das asymmetrische Trioxybenzol scheint ebenso wie die höherwertigen Phenole pharmakologisch nicht untersucht zu sein.

#### IV. Die Äther der Phenole.

##### 1. Die Äther einwertiger Phenole.

Das Anisol  $\text{C}_6\text{H}_5\text{O} \cdot \text{CH}_3$  ist eine bei 154° siedende, angenehm ätherisch riechende Flüssigkeit, die sich nach Overton (l. c.) in 650 Teilen Wasser löst und mit Öl mischbar ist. Sie wird durch Überleiten von Methylchlorid über trockenes, auf 190—200° erhitztes Natriumphenolat oder auch durch Erhitzen von Phenol mit Methylalkohol und Kaliumbisulfat auf 150—160° gewonnen.

Das Anisol ist als Mittel zur Vertilgung von Ungeziefer, namentlich Kleiderläusen, empfohlen worden [Fränkel<sup>4)</sup>, Widmann<sup>5)</sup>, Heymann<sup>6)</sup> Swellengrebel<sup>7)</sup>]. Nach S. Fränkel besitzt es nur  $\frac{1}{10}$  der Giftigkeit des Phenols und wirkt lokal auf der Haut wenig reizend. — Auf das Wachstum von Lupinenkeimlingen wirkt es in der gleichen Konzentration wie Phenol und Phloroglucin (True und Hankel l. c.).

Das Phenetol  $\text{C}_6\text{H}_5 \cdot \text{O} \cdot \text{C}_2\text{H}_5$  kann in ähnlicher Weise aus den Komponenten bei Anwesenheit wasserentziehender Mittel oder durch Erhitzen von

<sup>1)</sup> W. Gibbs u. H. A. Hare, Dubois' Archiv f. Physiol. (1890), 357.

<sup>2)</sup> X. Pittinger, Zum Glykogengehalt der Leber von Kaninchen bei Phlorrhizin-Diabetes, Inaug.-Diss. Würzburg 1895, S. 6.

<sup>3)</sup> Zit. n. Heffter, Ergebnisse der Physiologie 4, 251 (1905).

<sup>4)</sup> S. Fränkel, Wiener klin. Wochenschr. 28, 313 (1915).

<sup>5)</sup> E. Widmann, Zeitschr. f. Hyg. u. Infektionskrankh. 80, 289 (1915).

<sup>6)</sup> E. Heymann, ebenda 80, 299 (1915).

<sup>7)</sup> N. H. Swellengrebel, Arch. néerland. scienc. exact. III B. 3. I. 1915; zit. n. Chem. Zentralbl. (1917), I, 265.

äthylschwefelsaurem Calcium mit Natriumphenolat auf  $150^{\circ}$  dargestellt werden. Es siedet bei  $172^{\circ}$  und hat ähnliche Löslichkeitsverhältnisse wie das Anisol.

Beide Substanzen zeigen die größte Ähnlichkeit sowohl in ihrer pharmakologischen Wirkung wie in ihrem chemischen Verhalten im Säugetierkörper, das genauer nur für das Phenetol studiert ist.

Kaulquappen werden in einer Lösung 1 : 4000 = 0,0023 g-Molekel in 3 Minuten, in einer Lösung 1 : 6000 in 6—8 Minuten vollständig narkotisiert. In dieser Lösung kann die Narkose über 20 Stunden dauern, ohne den Tod zu veranlassen. In Lösungen von 1 : 8000 werden die Kaulquappen sehr träge, aber nie völlig narkotisiert, sie leben tagelang darin. Krämpfe treten nicht auf, das Herz wird nicht stärker beeinflusst (Overton).

Auch beim ausgewachsenen Frosch bewirken 0,02—0,1 ccm Anisol oder Phenetol, in Substanz subcutan injiziert, eine allmählich zunehmende Lähmung, die nach einer Stunde so vollständig wird, daß man das Tier für tot halten kann. Nach  $1\frac{1}{2}$  Stunden aber geht die Lähmung ganz oder teilweise zurück, und klonische Zuckungen treten auf wie nach Phenolen. Nur bei großen Dosen tritt der Tod in Narkose ein, ohne daß die klonischen Zuckungen auftreten. Auch im Durchspülungsversuch folgt auf das Lähmungsstadium bzw. verbindet sich mit ihm ein solches der klonischen Zuckungen (Baglioni l. c.). Ähnlich schildert Binet (l. c.) die Wirkung auf Frösche, ohne die zeitliche Aufeinanderfolge eines Stadiums der Lähmung und eines solchen der klonischen Zuckungen zu betonen. Er spricht von einer motorischen Untätigkeit zentralen Ursprungs mit geringen ataktischen Zuckungen der Glieder gelegentlich der Bewegungen. Zuerst verschwindet die willkürliche Bewegung, dann die reflektorische und direkte Erregbarkeit des Rückenmarks, die peripheren Nerven und Muskeln bewahren ihre Erregbarkeit noch lange, wenn das Tier schon vollkommen regungslos liegt. Das Herz wird erst spät angegriffen. Eine der Lähmung vorausgehende Erregung oder eine Reizung zum Tetanus wurde nicht beobachtet.

Ganz ähnlich verhalten sich Ratten nach subcutaner Injektion von 0,2 bis 0,5 ccm der reinen Substanzen. Nach Baglioni folgt auf eine 12—24stündige Lähmung bei Ratten Erholung mit undeutlichen klonischen Zuckungen, nach Dosen von 0,5—2 ccm allmählich zunehmende Lähmung, die nach einigen Stunden zum Tode führt. Binet beobachtete kurz nach der Injektion einige schwache, krampfartige Zuckungen in verschiedenen Gebieten und Zittern. Dann fällt das Tier auf die Seite und liegt in einem Kollapszustand wie nach Phenol. Das Zittern ist in diesem Stadium ausgesprochener und deutlich verstärkt auf sensible Reize. Verwendet man statt der gebrauchten Gummiemulsion alkoholische Lösung zur Injektion, so unterbleibt durch die Alkoholwirkung das Zittern. Die Pupillen sind verengt, zuweilen wurde Sekretion sanguinolenter Tränen beobachtet. Die toxische Dosis betrug für beide Äther 3,5—4 g pro Kilogramm.

Hunde im Gewicht von 6,5 und 9,3 kg zeigten nach Gaben von 8—10 ccm per os Zittern des ganzen Körpers, besonders der Nackenmuskulatur, und zuweilen Durchfälle. Nach stärkeren Dosen (bei Anisol in einem Falle schon nach 8 ccm) traten langdauernde Krämpfe auf (Kossel<sup>1)</sup>).

Die Umwandlungen, die die Phenoläther im Tierkörper erleiden, geben vielleicht auch die Erklärung für das Vergiftungsbild: Das Phenetol  $C_6H_5 \cdot O \cdot C_2H_5$  wird im Tierkörper zum Monoäthyläther des Hydrochinons  $C_6H_4 \begin{matrix} \text{OH} & (1) \\ \text{OC}_2H_5 & (4) \end{matrix}$  oxydiert, der teils mit Schwefelsäure, vorwiegend mit Gly-

<sup>1)</sup> A. Kossel, Zeitschr. f. physiol. Chemie 4, 296 (1880).

kuronsäure gepaart ausgeschieden wird [Kossel, Kühling<sup>1)</sup>, Lehmann<sup>2)</sup>]. Die gepaarte Glykuronsäure  $C_6H_5O_7 \cdot C_6H_4 \cdot O \cdot C_2H_5$  hat den Namen Chinaethonsäure erhalten.

Es ist wohl denkbar, daß die motorischen Reizerscheinungen bedingt sind durch das erst im Körper entstehende Phenol, während dem Äther selbst entsprechend seinem hohen Teilungskoeffizienten vorwiegend eine narkotische Wirkung zukommt, wie sie sich in den Kaulquappenversuchen besonders deutlich zeigt. Eine Spaltung des Äthers in Alkohol und Phenol zur Erklärung der Wirkungen anzunehmen, wie es Baglioni vorschlägt, erscheint dagegen unberechtigt, solange nicht ein chemischer Nachweis für im Harn ausgeschiedenes Phenol erbracht ist.

Das Anethol  $C_6H_4 \begin{matrix} \diagup O \cdot CH_3 \\ \diagdown CH = CH_3 \end{matrix}$  (1), der Methyläther des p-Propenylphenols, bildet neben geringen Mengen eines Terpens den Hauptbestandteil des Anisöls, das durch Destillation der zerstoßenen Samen von *Pimpinella anisum* oder der von den Samen abgeseihten Anisspreu mit Wasser in einer Ausbeute von 2–3% gewonnen wird, und das in der Therapie als Carminativum und Expectorans Verwendung findet. Von dem Sternanisöl aus dem Samen von *Illicium anisatum* macht das Anethol etwa 80% aus, und auch im Fenchelöl aus den Früchten von *Anethum foeniculum* ist es reichlich vorhanden. Es krystallisiert in Blättchen vom Schmelzpunkt 21,6° und Siedepunkt 232°, ist in Wasser fast unlöslich, mit Alkohol und Äther in jedem Verhältnis mischbar. Charakteristische Wirkungen des Anethols sind in der Literatur nicht beschrieben. Seine antiseptische Wirkung ist schwach [Giacosa<sup>3)</sup>]. Nach älteren Angaben von Küchenmeister<sup>4)</sup> tötet Anisöl Läuse und Krätzmilben in 10 Minuten.

Säugetiere ertragen erhebliche Mengen ohne Beschwerden. So sah Kühling nach Dosen von 7–8 g täglich bei mittelgroßen Hunden, deren Gewicht nicht angegeben ist, und Lalou<sup>5)</sup> nach 1 ccm pro Kilogramm keine nachteiligen Folgen. Bei Dosen von 3 ccm pro Kilogramm Hund beobachtete Lalou Aufstoßen, Sekretion von schaumigem Speichel, Niesen und Zuckungen am Kopfe, meist auch Erbrechen mit Spuren von Blut. Das Tier gerät in einen gewissen Stupor, in dem es bewegungslos verharret. Intraperitoneale Injektion von 0,6 g pro Kilogramm tötet einen Hund in etwa 8 Stunden ohne charakteristische Erscheinungen unter zunehmender Schwäche. Die Injektion ist sehr schmerzhaft. Maus und Meerschweinchen starben unter den gleichen Bedingungen.

Giacosa gibt an, daß 5 g ein Kaninchen töteten,  $5\frac{1}{2}$  g in 5 Tagen bei einem Hund von 13,5 kg vom 3. Tage an Erbrechen hervorriefen und 2 g in verdünntem Alkohol beim Menschen den Appetit störten und Gefühl der Schwere im Magen, Kopfschmerz sowie leichten Rausch verursachten.

Kleine Dosen werden auch auf die Dauer gut vertragen. Kaninchen konnten 3 Jahre lang täglich 25 g Aniskörner verzehren, ohne im Aussehen, der Fortpflanzungsfähigkeit oder sonstwie Störungen zu zeigen. Ihr Fleisch war leicht parfümiert und angenehm von Geschmack. Längere Fütterung mit einem alkoholischen Extrakt von Anis („alcoolat d'anis“) veränderten das normale Blutbild nicht. Hunde befanden sich bei täglichen Anetholdosen von 0,1–0,5 g

<sup>1)</sup> O. Kühling, Über Stoffwechselprodukte aromatischer Körper. Inaug.-Diss. (philosophische Fakultät) Berlin 1887.

<sup>2)</sup> V. Lehmann, Zeitschr. f. physiol. Chemie **13**, 181 (1888).

<sup>3)</sup> P. Giacosa, Annali di chimica e di farmacol. 4. Ser., **3**, 273 (1886).

<sup>4)</sup> Zit. n. Husemann, Handbuch der gesamten Arzneimittellehre. Berlin 1883, S. 1149.

<sup>5)</sup> S. Lalou, Contribution à l'étude de l'essence d'absinthe etc., Thèse de Paris 1903.



sechs Wochen lang wohl und ebenso Menschen bei täglicher Aufnahme von 0,5—1 g während eines Monats [Varenne, Roussel und Godefroy<sup>1)</sup>].

Subcutan injiziert, bewirkt  $\frac{1}{4}$  ccm Anethol beim Hunde starke Leukocytose,  $\frac{1}{2}$  ccm nekrotisch-eitrige Infiltrate [Winternitz<sup>2)</sup>].

Die Ausscheidung erfolgt zum Teil durch die Lungen (Varenne, Roussel und Godefroy), zum Teil durch den Harn in Form von Anisursäure  $C_6H_4 \begin{smallmatrix} \text{O} \cdot CH_3 \\ \text{CO} \cdot NH \cdot CH_2 \cdot COOH \end{smallmatrix} \begin{smallmatrix} (1) \\ (4) \end{smallmatrix}$  und Anissäure (Kühling, Giacosa). Auch die gepaarte Schwefelsäure des Harns ist nach Kühling etwas vermehrt. Wahrscheinlich wird ein Teil des Anethols zu einem Isomeren des Eugenols  $CH = CH \cdot CH_3$

$C_6H_3 \begin{smallmatrix} \text{O} \cdot CH_3 \\ OH \end{smallmatrix}$  oxydiert und mit Schwefelsäure gepaart, ein geringer

Teil auch unverändert ausgeschieden (Kühling). Nach Lalo u riecht der Urin nach Anis ungefähr 10 Minuten nach Eingabe.

## 2. Äther zweiwertiger Phenole.

Guajacol,  $C_6H_4 \begin{smallmatrix} \text{O} \cdot CH_3 \\ OH \end{smallmatrix} \begin{smallmatrix} (1) \\ (2) \end{smallmatrix}$ , der Monomethyläther des Brenzcatechins, ist der wesentliche Bestandteil des Kreosots (60—90%), des zwischen 205 bis 220° siedernden Anteils des Buchenholzteers. Neben dem Guajacol enthält dieses

Gemenge noch dessen Homologe, das Kreosol  $C_6H_3 \begin{smallmatrix} CH_3 \\ OCH_3 \end{smallmatrix} \begin{smallmatrix} (1) \\ (3) \end{smallmatrix}$  und Äthylguajacol  $C_6H_3 \begin{smallmatrix} C_2H_5 \\ OH \end{smallmatrix} \begin{smallmatrix} (1) \\ (4) \end{smallmatrix}$ , sowie die Phenolhomologen Xylenol  $C_6H_3 \begin{smallmatrix} CH_3 \\ CH_3 \end{smallmatrix} \begin{smallmatrix} (1) \\ (3) \end{smallmatrix}$  und  $C_6H_3 \begin{smallmatrix} CH_3 \\ OH \end{smallmatrix} \begin{smallmatrix} (1) \\ (4) \end{smallmatrix}$

Phlorol  $C_6H_4 \begin{smallmatrix} C_2H_5 \\ OH \end{smallmatrix} \begin{smallmatrix} (1) \\ (2) \end{smallmatrix}$  und Kohlenwasserstoffe.

Guajacol bildet angenehm aromatisch riechende, rhombische Prismen, die bei 28,3° schmelzen und 205° sieden. Es löst sich bei 15° in 60 Teilen Wasser, leicht in Alkohol und Äther und in weniger als der gleichen Menge Öl (Overton). Die alkoholische Lösung färbt sich mit Eisenchlorid smaragdgrün. Bringt man zu einigen Tropfen Guajacol einige Tropfen konzentrierter Schwefelsäure, so tritt eine purpurrote Färbung auf, die beständig ist und nur mit reinen Präparaten in der reinen Farbe erhalten wird [Marfori<sup>3)</sup>].

Das Guajacol wird in neuerer Zeit, da die Produktion aus den Holzteeren nicht mehr ausreicht, auch synthetisch dargestellt: Durch vorsichtige Nitrierung erhält man ein Gemenge des o- und p-Nitrophenols, von denen nur die o-Verbindung mit Wasserdämpfen flüchtig ist und auf diese Weise isoliert wird. Sie wird in den Methyläther übergeführt, in saurer Lösung zu  $C_6H_4 \begin{smallmatrix} \text{O} \cdot CH_3 \\ NH_2 \end{smallmatrix}$  reduziert und dieses auf Guajacol verarbeitet [Raschig<sup>4)</sup>]. Ein Unterschied in der Wirkung von synthetischem Guajacol und dem aus Buchenholzteer besteht nicht (Marfori<sup>5)</sup>).

<sup>1)</sup> E. Varenne, J. Roussel et L. Godefroy, Compt. Rend. Acad. Sciences **137**, II, 1294 (1903).

<sup>2)</sup> R. Winternitz, Archiv f. experim. Pathol. u. Pharmacol. **35**, 77 (1895).

<sup>3)</sup> P. Marfori, Annali di Chimica e Farmacol. **11**, 304 (1890) u. **13**, 3 (1891).

<sup>4)</sup> F. Raschig, Zeitschr. f. angew. Chemie **25**, 1938 (1913) (Vortrag über Teer-phenole).

<sup>5)</sup> P. Marfori, Annali di Chimica e Farmacol. **20**, 279 (1894).

Wirkung auf Fermente und Bakterien. Auf Verdauungsfermente hat nach Marfori das Guajacol nur geringe Wirkung. Wenigstens wird die Pepsinverdauung durch Zusatz von 1% nicht beeinflusst, von 2% an beginnt eine Hemmungswirkung. Dagegen besitzt es stark antiseptische Eigenschaften (Marfori). Es tötet in 1proz. Lösung Milzbrandbacillen in 30 Minuten, die Sporen in 2proz. Lösung in 24 Stunden, Tuberkelbacillen sollen, nach 2stündigem Verweilen in 1—2proz. Lösung in die vordere Augenkammer oder unter die Haut des Kaninchens gebracht, nur noch lokale Infektion erregen. Nach Guttman<sup>1)</sup> soll ein Kreosotgehalt von  $\frac{1}{3}$ — $\frac{1}{6}$ % genügen, um in Bouillonkulturen von Milzbrandbacillen, *Bac. pyocyaneus*, *Micrococcus prodigosus* und Finkler-Priorischen Bacillen innerhalb einiger Minuten die Keime abzutöten. Von 18 Mikroorganismenarten wuchsen 12 bei einem Gehalt der Nährgelatine von 1 : 2000 und 4 bei 1 : 1000 nicht mehr, Tuberkelbacillen wurden im Wachstum unterdrückt, wenn der Blutserumnährboden mehr als 1 : 4000 Kreosot enthielt. Danach ist die keimabtötende bzw. entwicklungshemmende Wirkung des Kreosots größer als die des Phenols. Auch die Wachstumshemmung bei Lupinenkeimlingen ist doppelt so stark wie die des Phenols (True und Hankel l. c.). Dagegen bemerkte Burow<sup>2)</sup> bei Zusatz von 1% Natrium guajacolicum zum Nähragar keine Entwicklungshemmung. Durch Zusatz von Guajacol (Kreosot) zu Wasserdämpfen wird deren keimtötende Wirkung, beobachtet am Kartoffelbacillus, stärker erhöht als durch Zusatz der gleichen Menge Phenol [Kokubó<sup>3)</sup>].

Für Zwecke der inneren Desinfektion speziell bei der Impftuberkulose des Meerschweinchens hat sich das Kreosot nicht bewährt [Cornet<sup>4)</sup>], ein Resultat, das nach dem, was oben gelegentlich der Versuche von Bechhold und Ehrlich über die Beeinflussung der Desinfektionswirkung schon durch Zusatz von Serum und erst recht im Organismus gesagt ist, nicht zu überraschen braucht. Es ist deshalb auch müßig, die Frage aufzuwerfen, ob es gelingt, im Blut eine Kreosot- oder Guajacolkonzentration herbeiführen zu können, die sich in wässrigen Lösungen oder gewissen Nährböden als keimtötend für den Tuberkelbacillus erwiesen hat, und auf diese Weise die Erfolge erklären zu wollen, die die Kliniker seit Bouchard und Sommerbrodt immer wieder von der Kreosottherapie der Lungentuberkulose berichten. Andererseits ist es aber auch nicht berechtigt, wie Engel<sup>5)</sup> schon richtig hervorgehoben hat, aus den Mißerfolgen der Cornetschen Heilerfolge zu schließen, daß unter den wesentlichen anderen Verhältnissen einer menschlichen Tuberkuloseerkrankung nicht doch dem Kreosot eine ätiotrope Wirkung, um in Ehrlichs Nomenklatur zu reden, zukommen könne. In diesem Sinne könnten vielleicht die Ergebnisse von Seidel<sup>6)</sup> verwertet werden, der bei Kaninchen nach Infektion des Kniegelenkes mit tuberkulösem Material die Entwicklung von Tuberkeln in Lunge, Leber und Niere ausbleiben sah, wenn die Tiere Aqua cresoti oder Guajacol inhalierten. Erwiesen ist indessen eine ätiotrope Wirkung des Kreosots nicht, und die Mehrzahl der Kliniker führt heute die therapeutischen Erfolge des Kreosots bei Tuberkulösen auf sekundäre Wirkungen, wie namentlich Hebung des Appe-

<sup>1)</sup> P. Guttman, Zeitschr. f. klin. Med. **13**, 488 (1888).

<sup>2)</sup> R. Burow, Münch. med. Wochenschr. **1910**, 1792.

<sup>3)</sup> Kokubó, Centralbl. f. Bakteriologie I, **32**, 243 (1903); zit. n. Croner, Lehrbuch der Desinfektion. Leipzig 1913, S. 217.

<sup>4)</sup> G. Cornet, Zeitschr. f. Hyg. **5**, 98 (1888).

<sup>5)</sup> S. Engel, Therap. Monatsh. **3**, 501 (1889).

<sup>6)</sup> A. Seidel, Archiv f. experim. Pathol. u. Pharmakol. **12**, 194 (1880).

tits, die an dieser Stelle nicht zu erörtern sind, zurück. Nach Mencière<sup>1)</sup> soll Guajacol auf Wunden eine stark antiseptische Wirkung ausüben, ohne die Zellen zu schädigen oder deren Abwehrreaktionen gegen die Infektionserreger zu schwächen.

An Regenwürmern beobachtete Marfori<sup>2)</sup> im wesentlichen nur Lähmungserscheinungen in 1proz. Lösung nach 30—40 Minuten und Tod nach 24 Stunden.

Auf Kaulquappen wirkt Guajacol ähnlich wie die Kresole, aber erst in etwas stärkerer Konzentration. In Lösungen von 1 : 3000 = 0,0031 g-Molekel bewegen sie sich während 24—30 Stunden, aber nur stoßartig nach langen Ruheperioden, die Zirkulation wird bald sehr schwach. In Lösungen von 1 : 2000 sterben sie in wenigen Stunden, wobei die Zirkulation aufhört, ehe die Reizbarkeit erlischt (Overton l. c.).

Beim Frosch tritt nach 0,5—1 ccm 2proz. Lösung oder 0,1—0,2 ccm reiner Substanz (subcutan) ein Stadium unvollständiger Lähmung mit gleichzeitigen, in größeren Intervallen wiederkehrenden klonischen Zuckungen ein. Nach 12 Stunden können die Lähmung vorüber und die klonischen Zuckungen deutlicher sein. Die Wirkung ist also der des Anisols ähnlich (Baglioni).

Warmblüter (Meerschweinchen, Ratten, Kaninchen) zeigen ebenfalls das kombinierte Bild zentraler Lähmung und klonischer Zuckungen. Je höher man in der Säugetierreihe aufsteigt, desto mehr treten die motorischen Reizsymptome gegen die Lähmungen zurück (Marfori). Gilbert und Maurat<sup>3)</sup> beobachteten weiterhin Störungen der Sensibilität, Miosis, Steigerung der Sekretionen, Verlangsamung des Pulses und der Atmung und starken Temperaturabfall. namentlich in dem dem Tod vorausgehenden komatösen Zustand. Nach Binet (l. c.) sieht man öfter blutigen Schleim an der Nasenöffnung bei röchelnder Atmung. Die Reflexerregbarkeit auf Reize der verschiedensten Art ist verschwunden, dabei sind aber periodisch auftretende klonische Zuckungen vorhanden, die nach Baglioni mit den Atembewegungen zusammenfallen. Erzeugt man durch künstliche Atmung Apnoe, so lassen sich die Zuckungen unterdrücken. Baglioni deutet die Erscheinung dahin, daß die spontanen Atemimpulse, die die Atembewegungen bedingen, Entladungen der motorischen Rückenmarkszentren hervorrufen, die durch das Phenolderivat (s. Phenol) in erhöhte Erregbarkeit versetzt sind. Mäßige Dosen sind ohne Wirkung auf die Zirkulation. Erst durch sehr große Dosen wird der Blutdruck erniedrigt unter gleichzeitigem Anstieg der Pulsfrequenz. Der Tod erfolgt durch Lähmung des Vasomotorenzentrums und des Herzens (Marfori). Unmittelbar nach dem Tode ist das Herz des vergifteten Hundes elektrisch unerregbar, während die Skelettmuskeln noch lange erregbar sind.

Bei der Sektion sah Binet eine mäßige Kongestion in den Lungen und Nieren und in diesen zuweilen Blutkörperchenzyylinder, in den Leberzellen viel Fetttropfchen. In einem Fall zeigte das Blut einer Ratte den Methämoglobinstreifen. Marfori hat am Blut intra vitam weder in bezug auf Hämoglobingehalt noch auf spektroskopisches oder morphologisches Verhalten eine Veränderung wahrgenommen.

In Myographionversuchen war weder die Erregbarkeit des Muskels noch die Kontraktionskurve verändert (Marfori).

<sup>1)</sup> P. Marfori, *Annali di Chimica e di Farmacologia* **11**, 304 (1890).

<sup>2)</sup> L. Mencière, *Compt. rend. Acad. d. Sciences* **165**, 1023 (1917); *zit. n. Chem. Zentralblatt* (1918), I, 365.

<sup>3)</sup> A. Gilbert u. L. Maurat, *Compt. rend. Soc. Biol.* **45**, 903 (1894).



Von Einzelwirkungen ist weiterhin die auf den Darm von Kasai<sup>1)</sup> näher studiert, wobei gleichzeitig festgestellt wurde, daß beim Kaninchen während der intravenösen Injektion von 6 ccm 0,6 proz. Guajacol der Blutdruck von 85 auf 126 mm Hg stieg, um nach 3 cg Morphin. hydrochlor. wieder zur Norm zu fallen.

Am Darne ruft direkte Injektion in eine Schlinge oder noch stärker intravenöse Injektion von 2—3 ccm 0,6proz. Lösung eine starke Peristaltik namentlich im oberen Teil des Jejunum hervor, die etwa  $\frac{1}{2}$  Stunde andauert. Zugleich treten auch Uteruskontraktionen auf. Die peristaltische Wirkung läßt sich weder durch Atropin noch durch Morphin aufheben, ist weder eine Folge der erwähnten Blutdruckerhöhung, die auf Morphin zurückgeht, noch einer Kohlen säurewirkung infolge mangelhafter Atmung; denn sie tritt auch am curaresierten Tiere bei künstlicher Atmung auf. Sie beruht wohl auf einer direkten Reizung der glatten Muskulatur, auf die auch die Uteruskontraktionen zurückzuführen sind. Das Kreosol und das als Kreosot bezeichnete Gemenge haben die gleichen Wirkungen wie das Guajacol.

Im Gegensatz zu diesen Befunden am ganzen Tier sah Guggenheim (l. c.) am isolierten Meerschweinchendarm Tonussenkung und Aufhören der rhythmischen Bewegungen wie nach den gleichen Mengen Phenol und Kresol.

Beim Hunde mit Gallen- und Magenfistel tritt auf Einführung von Guajacol in den Magen (1,5—2 g) regelmäßig in den ersten 2 Stunden eine starke Vermehrung der Gallensekretion auf [Petrova<sup>2)</sup>], die vielleicht ein Ausdruck der vermehrten Leberzelltätigkeit bei der Paarung des Guajacols mit Schwefelsäure ist.

Beim Menschen bewirken tägliche Gaben von 0,3 g Kreosot in drei Portionen — zumeist innerlich — Regelung des Stuhlganges, bei einzelnen Individuen aber auch Erbrechen, Kolik und Diarrhöe, wie Kasai in Massenversuchen im russisch-japanischen Krieg beobachtete, die zur Prophylaxe gegen Erkrankungen an Typhus, Cholera und Dysenterie angestellt wurden.

Die tödlichen Dosen werden für Meerschweinchen-etwas verschieden angegeben: von Gilbert und Maurat zu 0,85—0,9 g pro Kilogramm subcutan, 1,5 g per os, von Binet zu 0,6 g subcutan. Nach dieser Dosis tritt der Tod erst spät nach einer scheinbaren Erholung ein. Für Ratten sind 0,9 g pro Kilogramm tödlich.

An Hunden sind hauptsächlich Fütterungsversuche angestellt, die über die tödliche Dosis kein Urteil zulassen.

Von den Beobachtungen am Menschen läßt sich hier nur ein Todesfall bei einem 9jährigen Mädchen nach 5 ccm Guajacol verwerthen [Wyss<sup>3)</sup>]. Die Patientin war benommen, zeigte weder Corneal- noch Pupillarreflex und verminderte Hautsensibilität. Trotz wiederholter Magenspülungen bestand andauerndes Erbrechen, die Temperatur war erniedrigt. Allmählich traten Blutaustritte an den Extremitäten, Leber- und Milzschwellung, Ikterus, Albuminurie und Hämoglobinurie auf, schließlich Koma, Delirien und Dyspnoe. Die Sektion ergab außerdem Entzündungen im Magendarmtractus, Ekchymosen an den serösen Häuten und im Endokard, die Blutuntersuchung am dritten Tage Poikilocytose, Vermehrung der weißen und Vakuolenbildung in den roten Blutkörperchen.

Die nicht tödlichen Vergiftungsfälle von Guajacol oder Kreosot (s. Zusammenstellung bei Kunkel) zeigen meist einen Teil dieser Symptome,

<sup>1)</sup> K. Kasai, Arch. internat. de pharmacodyn. **18**, 29 (1907).

<sup>2)</sup> M. Petrova, Zeitschr. f. physiol. Chemie **74**, 429 (1911).

<sup>3)</sup> O. Wyss, Deutsche med. Wochenschr. **1894**, 296 u. 321.

namentlich Magendarmstörungen von Erbrechen bis zu blutigen Durchfällen, Erscheinungen seitens des Zentralnervensystems von Kopfschmerzen und Schwindelgefühl bis zu vollständiger Bewußtlosigkeit. Motorische Reizerscheinungen sind ebenso wie bei der Phenolvergiftung des Menschen höchstens angedeutet. Allmählich tritt Erlahmung des Herzens und Cyanose auf und nur nach längerem Bestehen der Vergiftungserscheinungen Albuminurie.

Eine Wirkung, die auch therapeutisch verwertet wurde, ist die Herabsetzung der Temperatur bei Fiebernden. Sciolla in Genua und nach ihm Bard in Lyon<sup>1)</sup> stellten fest, daß durch Einpinselungen mit 2 ccm Guajacol die Temperatur Fiebernder auf 3—4 Stunden unter Schweißausbruch um mehrere Grade herabgesetzt wird, um nach 6—8 Stunden, meist unter Schüttelfrost, wieder anzusteigen, ohne daß schädliche Wirkungen dabei aufzutreten brauchen. Doch ist auch Herzkollaps nach solchen Pinselungen beobachtet (Stolzenburg).

Lokal wirkt das reine Guajacol auf die Haut und auch auf Schwimmhäute nur mäßig reizend, nur vereinzelt wurden Erytheme, Exantheme und Bläschenbildung beobachtet.

Wie die Einwirkung auf die Temperatur zustande kommt, ist noch nicht genügend aufgeklärt. Die meisten französischen Autoren, die sich mit der Frage beschäftigt haben (Bard, Guinard, Courmont, Aubert und Weill) glauben, daß durch Einwirkung auf die sensibeln Nervenendigungen reflektorisch die Wärmeregulation beeinflußt werde, zumal Guinard die Wirkung der Bepinselung bei einem Kaninchen ausbleiben sah, dem 4 Tage vorher der Ischiadicus durchschnitten war. Auch andere Erklärungen des Temperaturabfalles scheinen mir zulässig. Eine starke Resorption der großen verwandten Mengen durch die Haut wird ähnliche Vergiftungserscheinungen hervorrufen können, wie sie oben für Tiere beschrieben sind, und da eine Reihe von Erregungswirkungen auf das parasympathische System beobachtet sind, darf man vielleicht an eine Reizung der parasympathischen Kühlzentren denken. Auf Schleimhäuten läßt sich durch Guajacol nach vorübergehendem Brennen Anästhesie hervorrufen.

Die Resorption erfolgt von der äußeren Haut [Lannois und Linossier<sup>2)</sup>, Schwenkenbecher<sup>3)</sup>] und von den Schleimhäuten aus. Ein geringer Anteil des resorbierten Guajacols scheint durch die Lungen ausgeschieden zu werden, wie aus dem Geruch der Atemluft erschlossen wird. Marfori und Bufalini<sup>4)</sup> bestreiten eine Ausscheidung mit der Atemluft. Über die Mengen, die mit den Faeces unverändert ausgeschieden werden, scheinen systematische Untersuchungen nicht vorzuliegen. Weitaus der größte Teil erscheint jedenfalls an Schwefelsäure und in geringem Maße auch an Glykuronsäure gebunden im Harn [Marfori l. c, Grasset, Imbert, Sallet, Main und Gaillard, Dronke<sup>5)</sup>, Hensel<sup>6)</sup>, Eschle<sup>7)</sup>, Knapp und Suter<sup>8)</sup>]. Der Guajacoharn kann beim Stehen an der Luft eine dunkle Färbung annehmen. Die aus dem mit Säure gespaltenen Harn freigemachten Phenole können ammoniakalische Silberlösung

<sup>1)</sup> Sammelreferat in Therap. Monatshefte 8, 409 (1894); dort Lit.

<sup>2)</sup> G. Linossier u. M. Lannois, Lyon méd. (1894), Nr. 13; zit. n. Therap. Monatshefte 8, 409.

<sup>3)</sup> A. Schwenkenbecher, Archiv f. Anat. u. Physiol., Physiol. Abt. 1904, 121.

<sup>4)</sup> G. Bufalini, Lo sperimentale 58, 568 (1904); zit. n. Jahresber. f. Tierchemie 34, 668.

<sup>5)</sup> F. Dronke, Berliner klin. Wochenschr. 1891, 98.

<sup>6)</sup> R. Hensel, Über Resorption und Ausscheidung des Guajacols und Kreosots bei Phthisikern. Inaug.-Diss. Königsberg 1894 (unter Jaffe); dort Lit.

<sup>7)</sup> Eschle, Zeitschr. f. klin. Med. 29, 197 (1896); dort Lit.

<sup>8)</sup> Knapp u. Suter, Archiv f. experim. Pathol. u. Pharmakol. 50, 332 (1903).

reduzieren. Beides spricht dafür, daß ein Teil des Guajacols zu Derivaten dreiwertiger Phenole weiter oxydiert werden kann. Nach sehr großen Gaben tritt ferner ein bisher nicht genauer untersuchter stickstoffhaltiger organischer Körper im Harn auf, der mit Salzsäure in zähen, schleimigen Flocken gefällt wird und vielleicht zu einer Verstopfung von Harnkanälchen führen kann. Er gibt Millonsche und Biuretreaktion (Eschle). Der von Sallet und Knapp und Suter angenommene Übergang von unverändertem Guajacol in den Harn ist nicht mit Sicherheit erwiesen<sup>1)</sup>.

Über die Mengen des ausgeschiedenen Guajacols gehen die Angaben weit auseinander. Aus den Schwefelsäurebestimmungen von Marfori und Dronke berechnet sich, daß nahezu alles aufgenommene Guajacol im Harn wieder erscheint, und zwar als Ätherschwefelsäure. Nach Hensel werden nur 20—50%, nach Eschle bei therapeutischen Gaben durchschnittlich 50%, nach hohen toxischen nur 8%, nach Knapp und Suter werden ca. 55% in dieser Form wieder ausgeschieden. In neueren Untersuchungen, in denen auch die Glykuronsäure quantitativ bestimmt wurde, fand Knapp<sup>2)</sup> von dem eingegebenen Guajacol etwa 28% an Schwefelsäure und 22% an Glykuronsäure gebunden. Die annähernde Bestimmung des Guajacols im Harn durch Hensel ergab Ausscheidungen bis zu 86% der aufgenommenen Menge beim Menschen. Ein Hund, der 10 g Guajacol erhalten hatte, schied davon in 3 Tagen ca. 8 g aus, davon nur 2,66 g in Form von gepaarter Schwefelsäure (Kruskal, berichtet von Hensel).

**Guajacol-Derivate.** Die Verwendung des Guajacols und Kreosots zu Heilzwecken hat eine wahre Flut von Guajacolpräparaten auf den Markt gebracht. Eine ausführliche Zusammenstellung dieser Substanzen, die meist eine pharmakologische Prüfung nicht gefunden haben, findet man in S. Fränkels Arzneimittel-synthese, III. Auflage, S. 555—573. Zum großen Teil sind es Ester des Guajacols mit organischen oder anorganischen Säuren, aus denen das Guajacol zur Vermeidung von Ätzwirkungen im Magen, erst im Darm abgespalten, und aus denen es gleichmäßiger resorbiert werden soll. Einige wenige sind Guajacoläther, die sich also an das gleich zu besprechende Veratrol anschließen, darunter der wasserlösliche Glycerinäther „Guajamar“  $\text{C}_6\text{H}_4 \begin{matrix} \text{OCH}_3 \\ \diagup \\ \text{OCH}_2\text{CHOH} \cdot \text{CH}_2 \cdot \text{OH} \end{matrix}$ , andere werden durch Kondensation mit verschiedenen Substanzen, wie Alloxan, Formaldehyd, Piperidin usw., gewonnen, bei wieder anderen ist die Wasserlöslichkeit und meist auch die Geschmacklosigkeit dadurch erreicht, daß das Guajacol oder eins der vorerwähnten Derivate in Sulfosäuren übergeführt wurde, aus welchen dann eine Abspaltung des Guajacols nicht mehr stattfindet. Die Regel, daß bei solcher Sulfurierung die Wirkung der Ausgangssubstanz vollständig verändert und vernichtet wird, hat sich auch bei der Guajacolsulfonsäure bestätigt. Hier sollen nur die Präparate eine kurze Erwähnung finden, die hinsichtlich ihrer Resorptions- und Ausscheidungsverhältnisse oder ihres pharmakologischen Verhaltens eine experimentelle Prüfung erhalten haben, die über klinische Beobachtungen am Krankenbette hinausgeht, das sind der Kohlen-säureester, die Benzoylverbindung, der Ölsäureester oder Oleokreosot, der Zimt-säureester (Styracol), der Essigsäureester (Eucol), der Äthylglykolsäureester (Monotal), das guajacolsulfosaure Kalium (Thicol) und der Guajacolglycerin-äther (Guajamar).

<sup>1)</sup> Vgl. Heffter, Ergebnisse der Physiologie 4, 248 (1905).

<sup>2)</sup> Th. Knapp, Schweiz. Wochenschr. f. Chem. u. Pharm. 49, 229 (1911); zit. n. Chem. Zentralbl. (1911), II, 41.



Die Ölsäureester „Oleokreosot“ und „Oleoguajacol“, die durch Erhitzen der Komponenten bei Gegenwart von Phosphorthrichlorid auf 135° gewonnen werden, sind viel weniger giftig bei der oralen wie bei der subcutanen Applikation an Kaninchen, Meerschweinchen und Ratten als die entsprechende Menge Guajacol bzw. Kreosot in Öl gelöst [Prévost<sup>1)</sup>], dabei erscheint wenigstens nach Fütterung der Ölsäureester im Urin eine größere Menge Guajacol als nach Fütterung der Lösung in Öl. Bei subcutaner Injektion erfolgt die Spaltung und Ausscheidung verzögert.

Der Kohlensäureester Guajacolcarbonat  $\text{CO} \begin{smallmatrix} \diagup \text{O} \cdot \text{C}_6\text{H}_4 \cdot \text{OCH}_3 \\ \diagdown \text{O} \cdot \text{C}_6\text{H}_4 \cdot \text{OCH}_3 \end{smallmatrix}$  (Duotal) kann durch Einwirkung von Phosgen auf alkalische Guajacollösung erhalten werden, entsprechend auch eine Kreosotverbindung. Beide sind in Wasser unlöslich und haben nur noch ganz schwach den Geschmack des Guajacols bzw. Kreosots. Wie der Geschmack, so wird auch die lokale Wirkung auf den Magen durch die Veresterung der Hydroxylgruppe abgeschwächt. Die Resorption ist nach Eschle (l. c.) bei kleineren Dosen besser als bei größeren. Er findet von 1,5 g Carbonat 66%, von 3 g 44%, von 6 g 33% Guajacol im Harn wieder. Knapp und Suter (l. c.) erhielten ähnliche Resultate mit anderen Bestimmungsmethoden. Hensel (l. c.) fand auch bei größeren Mengen von Kreosotcarbonat (15 g täglich) Ausscheidung von 42 bzw. 53%. Eschle nimmt zur Erklärung seiner Befunde an, daß die Spaltung des Carbonats wesentlich durch die Darmbakterien zustande kommt, da die Verdauungssäfte kein Guajacol daraus frei machen, und daß mit der Einschränkung der Darmfäulnis durch die größeren Mengen die Spaltung und die Resorption zurückgeht.

Über das Verhalten des wasserunlöslichen Guajacol-Zimtsäureesters (Styracol) lauten die Angaben verschieden. Nach Knapp und Suter wird er durch Pankreas in alkalischer Lösung gespalten, und von dem in ihm enthaltenen Guajacol kann der Mensch nahezu 86% im Harn ausscheiden, davon 33,6—68,5% als Ätherschwefelsäure. Valeri<sup>2)</sup> dagegen findet, daß eine Spaltung nur durch Darmbakterien erfolgt, daß beim Menschen nur 6,3% Guajacol im Harn erscheinen und beim Hunde 86% unverändert mit dem Kot ausgeschieden werden.

Der Essigsäureester (Eucol), eine in Wasser unlösliche Flüssigkeit von schwachem Guajacolgeruch (Tiemann und Koppe), ist besonders leicht verseifbar (Biscaro). Er wird auch im Darmkanal von Mensch, Hund und Kaninchen leicht gespalten, und ca. 56% des Guajacols erscheinen im Menschenharn. Nach subcutaner Injektion beim Hunde, die keine lokalen Reizerscheinungen bewirkt, werden sogar ca. 80% Guajacol im Harn ausgeschieden (Valeri).

Ganz ähnlich verhält sich der Äthylglykolsäureester (Monotal)  $\text{C}_6\text{H}_4 \begin{smallmatrix} \diagup \text{O} \cdot \text{CH}_3 \\ \diagdown \text{O} \cdot \text{CO} \cdot \text{CH}_2\text{OC}_2\text{H}_5 \end{smallmatrix}$  (Impens), der ebenfalls leicht durch Säuren wie Alkalien spaltbar ist. Von ihm erschienen im Hundeharn 36,2%, im Menschenharn 59,1% bei Verabreichung per os, im Hundeharn nach der ebenfalls reizlos erfolgenden subcutanen Injektion über 80% (Valeri).

Der lösliche Glycerinäther (Guajamar) scheint nach den Beobachtungen von Knapp und Suter überhaupt keine Spaltung zu erfahren. Es läßt sich aus dem mit Säure destillierten Harn nur wenig Guajacol gewinnen (Knapp). Die Vermehrung der gepaarten Schwefelsäure und Glykuronsäure im Harn läßt darauf schließen, daß der Äther als solcher oder nach Oxydation zum Äther

<sup>1)</sup> J. L. Prévost, *Revue médicale de la Suisse Romande* 1893, Febr.

<sup>2)</sup> G. B. Valeri, *Arch. internat. de pharmacodyn.* 19, 97 (1909); dort Lit.

eines dreiwertigen Phenols die Paarung eingeht. Die Substanz hat als solche antiseptische Wirkung.

Die ebenfalls wasserlösliche Guajacolsulfosäure bzw. ihre Alkalisalze (Thiocol) sind dagegen ohne antiseptische Wirkung und werden wohl in der Hauptsache unverändert ausgeschieden. Die gepaarte Schwefelsäure im Harn ist danach nicht vermehrt, die Glykuronsäure nur nach großen Dosen (3 g) (Knapp und Suter, Knapp). Entsprechend der oben wiedergegebenen Annahme über den Zusammenhang zwischen Schwefelsäurepaarung und Gallenabsonderung ist auch nach Thiocol die Gallensekretion nicht vermehrt (Petrova l. c.).

Über die Beteiligung von Schwefelsäure und Glykuronsäure bei der Paarung mit den Stoffwechselprodukten der genannten Guajacolpräparate gibt folgende Tabelle (Knapp) Aufschluß:

Eingegebene Substanz	An Glykuronsäure gebunden	An Schwefelsäure gebunden
Guajacol . . . . .	ca. 28%	ca. 22%
Guajacolcarbonat . . . . .	20,48	33,04
Styrakol . . . . .	26,28	44,56
Thiocol . . . . .	23—27% (bei großen Dosen)	—
Guajamar . . . . .	40—50%	10—30%

Die Dimethyläther der zweiwertigen Phenole wirken sämtlich, soweit aus den Untersuchungen an Kaulquappen und Fröschen zu schließen ist, vorwiegend als starke Narkotica und bewirken keine oder nur sehr schwache klonische Zuckungen.

Brenzcatechindimethyläther, Veratrol  $C_6H_4 \begin{smallmatrix} \diagup OCH_3 (1) \\ \diagdown OCH_3 (2) \end{smallmatrix}$ , eine bei 15° erstarrende, bei 205—206° siedende, in Wasser wenig lösliche Flüssigkeit, bewirkt nach Baglioni (l. c.) „in ganz kleinen Mengen“ unter die Haut des Frosches injiziert, sofort Lähmung, die schon in  $\frac{1}{4}$  Stunde ihr Maximum erreicht. Der Frosch stirbt in diesem Zustand ohne Andeutung von Zuckungen. Wenn man einen Frosch in Wasser setzt, dem einige Tropfen Veratrol zugesetzt sind, so erfolgt zunächst Herabsetzung der Erregbarkeit, dann vollständige Lähmung in 15—20 Minuten. Durch Abspülen und Einbringen in frisches Wasser erholt sich der Frosch langsam, und dabei treten nach etwa 1 Stunde schwache, reflektorische, blitzartige Bewegungen auf. Ähnliches beobachtet man auch beim durchspülten Froschpräparat, wenn nach längerer Veratrol durchspülung und erfolgter Lähmung reine Blutmischung durchgeleitet wird. Das ausgeschnittene Nervmuskelpreparat und das Froschherz verlieren in physiologischer Kochsalzlösung mit Veratrolzusatz (0,5 : 20 cem) ihre Erregbarkeit und werden schnell gelähmt.

Baglioni nimmt auch hier wie beim Anisol Abspaltung von Methylalkohol im Tierkörper an, für die indessen ein Beweis aussteht. Die Umwandlungen des Veratrols scheinen bisher nicht untersucht zu sein.

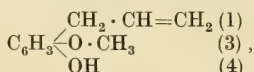
Nach Surmont und Vermersch<sup>1)</sup> hat das Veratrol stark antiseptische Eigenschaften. Es ist bei Warmblütern dreimal weniger giftig als Guajacol, aber etwas stärker kaustisch (?). Es wird durch die Atemwege, vom Unterhautbindegewebe und auch von der Oberhaut resorbiert und durch Lungen, Magen- und Darmschleimhaut sowie durch die Niere eliminiert. In mittleren Dosen führt es Rausch und Taumeln, in größeren Koma herbei. Die Atmung wird beschleunigt,

<sup>1)</sup> H. Surmont u. H. Vermersch, Semaine médic. (1895) 34; zit. n. Virchow-Hirsch Jahresber. (1895), I, 372.

der Blutdruck verringert und die Temperatur wenig herabgesetzt. Auf die Haut gepinselt, setzt es wie das Guajacol die Temperatur fiebernder Tiere herab. Der Effekt wird aber nicht wie beim Guajacol durch Ischiadicusdurchschneidung an der betreffenden Extremität aufgehoben.

Der Resorcindimethyläther  $C_6H_4 \begin{smallmatrix} \diagup OCH_3 (1) \\ \diagdown OCH_3 (3) \end{smallmatrix}$ , eine Flüssigkeit vom Siedepunkt 214—215°, die sich in 950 Teilen Wasser löst (Overton), und der Hydrochinondimethyläther  $C_6H_4 \begin{smallmatrix} \diagup OCH_3 (1) \\ \diagdown OCH_3 (4) \end{smallmatrix}$  vom Schmelzpunkt 55—56°, der in ca. 1300 Teilen Wasser und 3,5 Teilen Olivenöl löslich ist, sind für Kaulquappen und andere durch Kiemen atmende Tiere starke Narkotica. In Lösungen des Resorcinäthers 1 : 16 000 = 0,00045 g-Molekel tritt in 5—6 Minuten vollständige Narkose ein, von der Erholung noch nach 60 Stunden möglich ist. Nach 10 Stunden wird die Zirkulation in doppelt so konzentrierten Lösungen sehr träge, Erholung der Erregbarkeit und der Zirkulation erfolgt aber schon nach 8—10 Minuten bei Überführung in frisches Wasser. Die Hydrochinonverbindung wirkt etwas schwächer. Lösungen 1 : 10 000 narkotisieren nicht vollständig, wohl aber solche von 1 : 8000, ohne selbst nach langer Zeit zu töten oder die Zirkulation stark zu schwächen (Overton).

Eugenol, der Monomethyläther des Allylbrenzcatechins



wird aus dem Nelkenöl, das durch Destillation der unreifen Früchte von *Caryophyllus aromaticus* L. mit Wasser erhalten wird, durch Lösen in Kali als Kaliumverbindung ausgezogen, vom ungelösten Öl getrennt und aus der Lösung mit Säure gefällt, gewaschen und destilliert. Es siedet bei 247,5°, hat den Geruch und Geschmack des Nelkenöls, ist sehr wenig löslich in Wasser, leicht in Alkohol, Äther und Öl.

Es besitzt antiseptische Eigenschaften, die stärker als die des Phenols sein sollen. 0,25% Eugenolzusatz hindert die Fäulnis von Urin und Bouillon [De Regibus<sup>1)</sup>].

Bei Kaulquappen wirkt es als starkes Narcoticum mit Schädigung der Zirkulation. In einer Lösung 1 : 50 000 = 0,00012 g Molekel werden die Kaulquappen vollständig narkotisiert, die Zirkulation wird zunächst nur geschwächt, nach 4 Stunden aber vollständig aufgehoben (Overton l. c.).

In Stoffwechselversuchen an Hunden fiel Kühling<sup>2)</sup> nur starke Polyurie ohne Zuckerausscheidung und zuweilen Durchfall auf nach Gaben von 7—8 g an mittelgroße Tiere.

Vom Menschen werden 3 g in mehreren Portionen innerhalb 24 Stunden ohne Störung vertragen, 2 g nüchtern auf einmal genommen verursachten Hitzegefühl, Schwindel und Rauschzustand, die ohne nachteilige Folgen vorübergingen. Dosen von  $\frac{3}{4}$ —1 g bewirken bei Fiebernden vorübergehende Temperaturniedrigung von etwa 1°, Dosen über 1 g verursachen leicht Erbrechen, ohne stärkere Antipyrese hervorzurufen. Als Klysma gegeben, wirken schon kleine Dosen stärker temperaturherabsetzend (De Regibus).

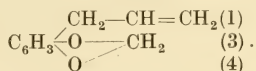
<sup>1)</sup> De Regibus, *Sull'azione terapeutica dalla R. Accad. di Med. Turin* 1885; zit. n. P. Giacosa, *Annali di Chim. e Farmacol. Ser. IV*, **3**, 291 (1886).

<sup>2)</sup> O. Kühling, *Über Stoffwechselprodukte aromatischer Körper. Inaug.-Diss. Berlin* 1887, S. 49.



Der Hund scheidet das Eugenol zum geringeren Teil unverändert, hauptsächlich als leicht zersetzliche Ätherschwefelsäure aus (De Regibus, Kühling). Eine Oxydation zu Vanillinsäure  $\text{C}_6\text{H}_3\begin{matrix} \text{COOH (1)} \\ \text{OCH}_3 \text{ (3)} \\ \text{OOH (4)} \end{matrix}$  läßt sich nicht nachweisen.

Safrol ist der Methylenäther des Allylbrenzcatechins



Es ist eine farblose Flüssigkeit vom Siedepunkt  $232^\circ$ , die bei starker Abkühlung zu monoklinen Prismen vom Schmelzpunkt  $12^\circ$  erstarrt. Es hat starken Fenchelgeruch, ist in Wasser, Alkalien und Säuren unlöslich, in Alkohol, Äther und Benzol löslich. Mit konzentrierter Schwefelsäure färbt es sich rot. Das Safrol macht ungefähr 90% des ätherischen Öls der Wurzel von *Sassafras officinale* L. aus, das daneben noch kleine Mengen des Terpens und Safren von Eugenol enthält, und wird auch sonst in Pflanzen reichlich gefunden, namentlich in den Rinden und Samen von Lauraceen, Magnoliaceen und Monimiaceen [Heffter<sup>1)</sup>].

Lignum *Sassafras* und *Sassafrasöl* fanden in früheren Jahrhunderten vielfach Verwendung als Arzneimittel gegen die verschiedensten Erkrankungen, jetzt findet das Öl und Safrol hauptsächlich Verwendung zum Aromatisieren von Seifen, Tabak, Limonaden und Likören.

Bringt man einen Frosch unter eine Glasglocke, in der ein mit Safrol befeuchtetes Stück Fließpapier hängt, so springt er zunächst umher, nach 15—20 Minuten werden die Bewegungen träge, er liegt bald platt auf dem Bauche und erträgt Rückenlage. Die Atmung geschieht nur reflektorisch und hört nach  $\frac{3}{4}$  Stunden ganz auf. Auf Reize erfolgt keine Reaktion, die Muskeln sind durch direkte Reize und vom Nerven aus erregbar. Mit dem Aufhören der Respiration nimmt die Pulszahl ab, im Lauf von Stunden bis auf etwa die Hälfte, wie auch nach andern Narcotica. Wird das Safrol in Emulsion unter die Haut gebracht, so bewirken 2,5 mg nur Trägheit, 5 mg innerhalb 30 Minuten eine etwa 1 Stunde anhaltende Narkose mit Beibehaltung der Rückenlage; Reaktion erfolgt nur auf stärkste Reize.

Bei Kaninchen treten nach Fütterung von 0,33 g pro Kilogramm keine Vergiftungserscheinungen auf. Eine lokal reizende Wirkung wurde weder bei Fütterung noch bei subcutaner Injektion beobachtet, insbesondere keine Hautnekrose oder Eiterung wie nach Anethol oder anderen ätherischen Ölen.

Nach Injektion einer feinen Emulsion (0,13 g pro Kilogramm) in die Vena saphena erfolgt schnell eine schlaffe Lähmung der Muskulatur, die Reflexe werden stark abgeschwächt bis auf den Cornealreflex. Der Atem riecht stark nach Safrol, der Herzschlag ist kräftig. Im Lauf von etwa einer Stunde tritt Erholung ein, die nach 3 Stunden nahezu vollständig ist. Ähnlich, aber langsamer, verlaufen die Erscheinungen bei Verabreichung per os.

Dosis letalis ist vom Magen aus oder subcutan 1 g pro kg, intravenös 0,2 g.

Die Autopsie ergibt starke Hyperämie der Bauchorgane und Blutungen in der Schleimhaut des Intestinaltrakts.

Kymographionversuche mit und ohne künstliche Respiration zeigten, daß bei ausreichend hoher Konzentration des Safrols im Blute, die infolge der Aus-

<sup>1)</sup> A. Heffter, Archiv f. experim. Pathol. u. Pharmakol. **35**, 342 (1895); dort Lit. — Die obige Darstellung der Kapitel Safrol, Isosafrol, Apiol ist ein Auszug dieser Arbeit.

scheidung durch die Lungen schnell herabzugehen scheint, der Blutdruck durch Lähmung der Vasomotorenzentren schnell herabsinkt, daß diese aber relativ lange Zeit durch den Erstickungsreiz erregbar sind. Die Pulsfrequenz wurde nicht beeinflusst. Waldvogel<sup>1)</sup> beobachtete unmittelbar nach subcutaner Injektion von 0,75 ccm pro Kilogramm Verengung der vorher weiten Ohrvenen und Streckkrampf des ganzen Körpers beim Streicheln. Die Symptome schwanden bald. Nach 9 solchen Gaben an aufeinanderfolgenden Tagen traten am 10. Tage rhythmische Vor- und Rückwärtsbewegungen der Beine auf, am 11. Tage der Tod. Als Sektionsbefund werden nur auffallende Gefäßerweiterungen an Leber und Niere erwähnt. Obwohl die Gehirngefäße bei der Sektion nicht erweitert gefunden wurden, ist Waldvogel doch geneigt, die motorischen Reizerscheinungen mit Gehirnhyperämie in Verbindung zu bringen.

Subakute Vergiftung: Erhalten Kaninchen mehrere Tage hintereinander Dosen von 0,4—0,5 ccm per os oder subcutan, so magern sie stark ab, die Herztätigkeit wird schwach, die Temperatur sinkt, die Tiere werden träge und apathisch, ohne charakteristische Erscheinungen seitens des Zentralnervensystems zu zeigen, und gehen nach 6—8 Tagen zugrunde. Organveränderungen wurden bei diesen Tieren nicht nachgewiesen.

Dagegen zeigen Katzen charakteristische Vergiftungsbilder und Sektionsbefunde, wenn man ihnen 2 ccm auf einmal oder innerhalb 3 Tagen subcutan injiziert. Sie erbrechen wiederholt, verlieren die Freßlust, magern ab, werden matt, liegen schließlich apathisch, ohne auf Anrufen oder Berührung zu reagieren, im Käfig und atmen schwer. Manchmal besteht Speichelfluß, die Pupillen sind stark erweitert, reagieren aber prompt. Der Herzschlag wird allmählich schwach. Nach 5—8 Tagen tritt der Tod ein.

Bei der Autopsie wird eine hochgradige Verfettung vorwiegend in Leber und Niere gefunden, zuweilen auch Ikterus, die Herzmuskulatur ist blaß, graugelb und durchgängig verfettet, die Lungen ödematös, emphysematös und stark hyperämisch, ihr Epithel ebenfalls fettig degeneriert. Im Dünndarm finden sich vereinzelte Blutungen.

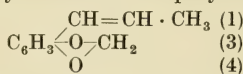
Der pathologisch anatomische Befund ähnelt also stark der Phosphorvergiftung und dem von Husemann beschriebenen Bild der Thymolvergiftung.

Aus den wenigen Erfahrungen am Menschen, die Heffter aus der Literatur zusammengestellt hat, ergibt sich, daß das Sassafrasöl schnell Wirkungen auf das Großhirn ausübt. Nach einem Teelöffel voll treten Halluzinationen und Bewußtlosigkeit auf, ferner Erbrechen, Herzkollaps, Respiration von 12 Atemzügen in der Minute. Das Bewußtsein kehrte nach 10 Stunden wieder, und bald trat Genesung ein. — Auch tetanische und klonische Krämpfe mit nachfolgender Lähmung sowie Uteruskontraktionen werden als Folgen der Sassafrasölvergiftung beim Menschen berichtet, Symptome, für die sich im Tierversuch keine Analogie bietet.

Die Ausscheidung des Safrols bei Hunden und Kaninchen erfolgt z. T. durch die Lungen, wie aus dem Geruch der Expirationsluft geschlossen wird. Quantitative Versuche über die Ausscheidung auf diesem Wege fehlen. Im Harn

wurde als Stoffwechselprodukt nur Piperonylsäure  $\text{C}_6\text{H}_3\text{COCH}_2\text{COOH}$  (1) in kleiner Menge (0,5 g nach 12 g Safrol) gefunden.  $\text{C}_6\text{H}_3\text{COCH}_2\text{COOH}$  (4)

Isosafrol, der Methylnäther des Propenylbrenzcatechins



<sup>1)</sup> Waldvogel, Münch. med. Wochenschr. 1906, 206.

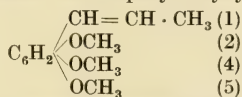
entsteht durch Erhitzen des Safrols mit Natrium und festem Kali im Einschlußrohr oder durch Erwärmen mit alkoholischem Kali am Rückflußkühler. Es ist eine gelbliche Flüssigkeit von ähnlichem, aber schwächerem Geruch als das Safrol, siedet bei 246—248° und erstarrt selbst bei Abkühlung auf — 18° nicht. Hinsichtlich der Löslichkeit und Farbreaktion mit konzentrierter Schwefelsäure verhalten sich die beiden Isomeren annähernd gleich. Nach Hoering und Baum<sup>1)</sup> besteht das Isosafrol des Handels aus geometrisch Isomeren, dem Cis- und Transisosafrol.

Die Wirkungen im akuten Vergiftungsversuch am Frosch, Kaninchen und Hund, sowie Art und Weg der Ausscheidung zeigen keinen wesentlichen Unterschied gegenüber dem Safrol. Beim Kaninchen liegt die letale Dosis höher; 0,3 gegen 0,2 g pro Kilogramm Tier bei Einspritzung in die Vene. Wesentlich abweichend ist das Bild der subakuten Vergiftung. Kaninchen starben in Heffters Versuch nach wiederholter Darreichung kleiner Dosen viel langsamer als nach Safrol, während Waldvogel keine wesentlichen Unterschiede fand. Die Ohrvenen wechselten kurz nach der Injektion schnell ihren Füllungszustand, waren bald extrem weit, bald extrem eng. Bei Katzen fehlt das so charakteristische Resultat der fettigen Degeneration der inneren Organe. Die Erscheinungen beschränken sich auf mehrere Tage andauernde rauschartige Erregungszustände mit Taumeln und Krämpfen, die in ein Lähmungsstadium mit tiefer, langsamer, gleichmäßiger Respiration und allmählich in den Tod übergehen. Nach Einatmen großer Dosen oder Bepinseln der Ohren mit Isosafrol fand Waldvogel auch bei Kaninchen fettige Degeneration von Leber und Niere und stets starke Hyperämie in diesen Organen, einmal auch Eiweiß, Blut und Zucker im Urin.

An einem Menschen, dem kochendes Isosafrol auf Gesicht, Hals und Hände gespritzt war, beherrschten Hautsymptome, starkes Jucken und Venenknottenbildung auch an Stellen, die von der Substanz nicht direkt betroffen waren, das Krankheitsbild. Der Kranke war durch eine Erweiterung des rechten Ventrikels zu Erkrankungen des Venensystems disponiert.

Heffter weist darauf hin, daß die Unterschiede in der Wirkung auf den Stoffwechsel vielleicht damit zu erklären seien, daß die labileren Allylverbindungen mit ihrem höheren Energiegehalt — die Verbrennungswärmen der Allylverbindungen sind nach Stohmann und Langbein höher als die der Propenylverbindungen — leichter mit dem Protoplasma in Verbindung treten als die stabileren Propenylderivate. Angesichts der Resultate von Waldvogel erscheint es zweifelhaft, ob ein solcher Unterschied in den Wirkungen besteht, daß dieser Erklärungsversuch berechtigt ist.

Asaron, der Methyläther des Propenyl-Oxyhydrochinons,



wird aus der Haselwurzel, *Asarum europaeum* durch Destillation mit Wasser in Form monokliner Krystalle vom Schmelzpunkt 67° und Siedepunkt 296° gewonnen. Es scheint die wirksame Substanz der früher als Brechmittel, Abortivum [v. Sury<sup>2)</sup>] und Drasticum angewandten Wurzel zu sein. Nach einer kurzen Notiz aus Harnacks<sup>3)</sup> Arbeit über die Wirkung der Emetica auf

<sup>1)</sup> P. Hoering u. F. Baum, Ber. d. chem. Ges. **42**, 3076 (1909).

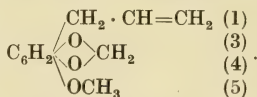
<sup>2)</sup> K. v. Sury, Münch. med. Wochenschr. **1910**, 26.

<sup>3)</sup> E. Harnack, Archiv f. experim. Pathol. u. Pharmakol. **3**, 62 (1874); dort Lit.



die quergestreiften Muskeln ist die dem Emetin ähnliche, Nausea und Brechen erregende Wirkung des Äthers an Säugetieren von Feneulle und Lassaigue festgestellt. Bei Fröschen wirken 10 mg, als Emulsion in den Magen gebracht, als ein ausgezeichnetes muskellähmendes Mittel, das auch den Herzschlag stark verlangsamt und schwächt. Im übrigen zeigte die Wirkung nichts Spezifisches.

Myristicin, das einen Hauptbestandteil des Muskatblütenöls bildet und auch aus der Muskatnuß und dem französischen Petersilienöl gewonnen wird [Power und Salway<sup>1)</sup>], ist der Methylethylenäther des Allylpyrogallols von der Formel



Es schmilzt bei 30,2° und siedet bei 10 mm Druck bei 142—149°.

Die Wirkungen des Myristicins gleichen in den Hauptzügen denen des Safrols und Apiols [Jürß<sup>2)</sup>]. In Blutlösungen bewirkt es keine Methämoglobinbildung, in Blutkörperchensuspensionen keine Agglutination und keine Gerinnselbildung.

Frösche werden zentral gelähmt, ohne daß Reizerscheinungen vorausgehen oder periphere Nervenwirkungen nachweisbar sind. Das Herz schlägt stundenlang während des Lähmungsstadiums fort. Fische werden in wässriger Lösung noch bei einer Konzentration von 1 : 80 000 narkotisiert.

Hühner gingen nach 3 ccm in Dosen von je 1 ccm, die mit Unterbrechungen in 5 Tagen subcutan injiziert waren, ohne besondere Symptome zugrunde. Die Sektion ergab Blutungen und Entzündungen im Magendarmtractus sowie Karyorrhesis und vacuoläre Degeneration der Leberzellen.

Meerschweinchen von 500 g starben nach dreimaliger Injektion von 0,5 ccm innerhalb 6 Tagen unter allmählicher Lähmung der hinteren Extremitäten. In den Organen fanden sich außer den bei Hühnern beobachteten Erscheinungen Blutungen auch in Lunge und Niere und Fettdegeneration der Leberzellen.

Bei Kaninchen trat der Tod unter zentralen Lähmungserscheinungen mit Temperaturabfall nach 2 Injektionen von je 0,9 ccm pro Kilogramm ein. Die Sektionsbefunde zeigten in noch ausgesprochenerem Maße die erwähnten Veränderungen namentlich in der Leber.

Nach Dale's in der Arbeit von Power und Salway wiedergegebenen Prüfungen ist das Myristicin die einzig wirksame Substanz unter den isolierten Bestandteilen der Muskatnuß. Die narkotische Wirkung ist geringer als die der Muskatnuß selbst; es wird deshalb angenommen, daß andere Bestandteile die Resorption des Myristicins erleichtern.

Chevalier<sup>3)</sup> fand ebenso wie die von ihm zitierten Autoren Delitala und Rimini<sup>4)</sup>, daß sowohl Myristicin wie das aus ihm durch Umlagerung der Allyl- in die Propenylgruppe entstehende Isomyristicin in geringerem Grade die Wirkungen des Apiols und Isoapiols (s. u.) zeigen und daß bei beiden Äthern

<sup>1)</sup> F. B. Power u. A. H. Salway, *Americ. journ. of pharmacy* **80**, 563; zit. n. *Chem. Zentralbl.* **1909**, I, 1102.

<sup>2)</sup> F. Jürß, Über Myristicin und einige ihm nahestehende Substanzen. *Aus. d. Inst. f. Pharmakologie u. med. Chemie zu Rostock. Sep.-Abdruck*, 10 Seiten (1904).

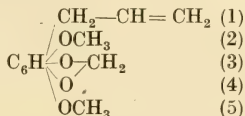
<sup>3)</sup> J. Chevalier, *Bull. des sciences pharmacol.* **17**, 128 (1910); zit. n. *Chem. Zentralbl.* **1910**, I, 1799 u. *Bull. gén. d. thérapeutique* **158**, 101 (1909).

<sup>4)</sup> E. Rimini e F. Delitala, *Archivio di farmacol. e terapeutica* **14**, 293 (1908).

die Allylverbindungen die giftigeren sind. (Über die von Chevalier beobachteten Erscheinungen s. bei Apiol). — Die gefäßerweiternde Wirkung des Apiols soll nach Lutz und Oudin<sup>1)</sup> dem Myristicin fehlen.

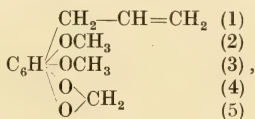
Isomyristicin, die dem Myristicin entsprechende Propenylverbindung, die durch Einwirkung von alkoholischer Kalilauge daraus in Nadeln vom Schmelzpunkt 44—45° entsteht [Thoms<sup>2)</sup>], wird nach Jürß von dem Unterhautzellgewebe aus schwer resorbiert, verhält sich im übrigen wie sein Isomeres.

Apiole sind Methylendimethyläther von Allyltetrahydroxybenzolen. Das krystallinische Apiol von der Formel



scheidet sich aus dem ätherischen Öl oder dem wäßrigen Destillat der Früchte von Apium Petroselinum L. in weißen, spröden Nadeln ab, die bei 30° schmelzen und bei 294° sieden und schwach nach Petersilie riechen.

Mit diesem isomer ist das flüssige Dill-Apiol von der Formel



das außer aus dem Dillöl [Ciamician und Silber<sup>3)</sup>] auch aus dem Seefenchel (*Crithmum maritimum* L.) von Borde erhalten wurde und im französischen Petersilienöl reichlicher enthalten ist als das krystallisierte Apiol [Chevalier<sup>4)</sup>].

Frösche werden durch 0,03 g krystallisiertes Apiol, das in einer 5proz. Emulsion in den Lymphsack injiziert wird, im Laufe von Stunden tief narkotisiert und schließlich völlig reaktionslos; die Atmung hört auf, während das Herz noch gute, aber unregelmäßige Kontraktionen zeigt. Eine Erholung findet nach Injektion einer narkotisch wirkenden Dosis nicht statt. Auf Dosen von 0,02 g, welche die Reflexerregbarkeit und Atmung nicht beeinflussen, treten nach etwa 2 Stunden Perioden beschleunigter Herzrhythmik von 20—30 Sekunden Dauer auf. Dazwischen erfolgt die Herzarbeit wieder in gewöhnlichem Rhythmus. Von der vierten Stunde an wechseln rasche und langsame Kontraktionen regellos miteinander ab (Heffter l. c.).

An Kaninchen und Hunden läßt sich durch Fütterung keine akute Vergiftung erzielen, wohl deshalb, weil es schwer resorbiert wird. Heffter konnte auch keine charakteristischen Stoffwechselprodukte im Harn finden, der Kot wurde nicht untersucht. In ätherischer Lösung unter die Haut gespritzt, macht es nekrotisch-eitrige Infiltration, dagegen reizt es die unverletzte Epidermis nicht.

Erhalten Kaninchen 8—10 mal täglich 1—1,5 g per os, so hören sie vom 3. Tage an auf, zu fressen, magern stark ab, entleeren spärlichen, dunklen Urin und zuweilen blutige Faeces und gehen ohne charakteristische Symptome zu-

<sup>1)</sup> L. Lutz u. G. Oudin, Bull. des sciences pharmacol. **16**, 68; zit. n. Chem. Zentralbl. **1909**, I, 1244.

<sup>2)</sup> H. Thoms, Ber. d. chem. Ges. **36**, 3446 (1903).

<sup>3)</sup> G. Ciamician u. P. Silber, Ber. d. chem. Ges. **29**, 1799 (1896).

<sup>4)</sup> J. Chevalier, Compt. rend. soc. biol. **68**, 306 (1910); dort Lit.

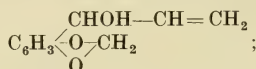
grunde. Die Sektion ergibt Gastroenteritis mit Blutung in den Darm und nicht regelmäßig, aber in protrahierten Fällen ausgesprochene Fettleber (Heffter).

Wesentlich anders schildert Chevalier das Vergiftungsbild nach Dillapiol, das sich nach ihm vom krystallisierten Apiol nur durch eine etwas geringere Giftigkeit unterscheiden soll. Bei intraperitonealer Injektion an Meerschweinchen erwiesen sich 0,7—0,8 cem pro Kilogramm als tödlich in etwa 12 Stunden. Im Beginn beherrschen Symptome der erhöhten Reflexerregbarkeit und motorische Reizerscheinungen, Zittern, Zähneknirschen, unkoordinierte Bewegungen, weiterhin epileptiforme Krämpfe das Bild. Allmählich stellt sich Paralyse mit Abnahme der Sensibilität ein. Atmung und Herzschlag sind beschleunigt und schwach. In comatösem Zustand mit Temperaturabfall geht das Tier zugrunde. Die Bauchorgane, nicht aber die Lungen, zeigen bei der Autopsie starke Blutfüllung, das Herz wird in Systole und blutleer gefunden.

Intravenöse Injektion bei einem Hunde gab ähnliche Befunde. Eine Rückenmarksdurchschneidung unterhalb des 7. Halswirbels verhinderte das Zustandekommen des Zitterns und der Krämpfe in den hinteren Extremitäten,

Inwieweit die zentralen Reizerscheinungen auf die Art der Applikation der lokal reizenden, unverdünnten Substanz zurückzuführen sind, muß dahingestellt bleiben.

Cubebin. Das aus den vom ätherischen Öle befreiten Cubeben, den unreifen Früchten von *Cubeba officinalis*, mit Alkohol extrahierbare Cubebin bildet weiße, mandelförmige, geschmacklose Krystalle vom Schmelzpunkt 125°. Es ist ein in der Seitenkette oxydiertes Saflor von der Formel



das Molekulargewicht verlangt die doppelte Formel.

Die Substanz scheint, per os gegeben, nur in sehr geringem Maße resorbiert zu werden. Von 5 g, die an einen Hund verfüttert wurden, fanden sich 70% unverändert im Kot wieder. Weder im Hundeversuch noch beim Menschen nach 13 g in einem Tage wurden pharmakologische Wirkungen konstatiert oder Stoffwechselprodukte im Harn gefunden (Heffter).

## V. Aromatische Säuren.

### 1. Benzoesäure.

**Chemisches.** Die Benzoesäure  $\text{C}_6\text{H}_5\text{COOH}$  kommt im Benzoeharz in einer Menge von mehr als 4% neben Benzoesäureestern vor, die die Hauptmenge des Harzes bilden. Sie findet sich auch in anderen Harzen und Balsamen wie dem Peru- und Tolubalsam, dem Drachenblut und ist im Pflanzenreich auch sonst, namentlich in Früchten wie z. B. der Preiselbeere [0,74<sup>0</sup>/<sub>100</sub> Lehmann<sup>1)</sup>] verbreitet. Die schleimigen Blätter der fleischverdauenden *Pinguicula vulgaris* enthalten und sezernieren Benzoesäure und verleihen dem Schleim antiseptische Wirkung [Loew und Aso<sup>2)</sup>]. Auch in tierischen Sekreten wie im Castoreum und im Wollschweiß der Schafe ist sie gefunden, und als Oxydationsprodukt zahlreicher aromatischer Substanzen kommt sie im Harn namentlich der Pflanzenfresser wenigstens in geringer Menge vor und kann als Spaltungsprodukt der

<sup>1)</sup> K. B. Lehmann, Chemiker-Zeitung **32**, 949 (1908).

<sup>2)</sup> O. Loew u. K. Aso, Bull. Coll. of agricult. Japan **7**, 411 (1907); zit. n. Biochem. Zentralbl. **6**, 865.



in jenem sehr viel reichlicher enthaltenen Hippursäure leicht erhalten werden. Sie wird aus dem Benzoecharz sowohl durch Sublimation (offizinelle Säure) wie durch Ausziehen mit Kalk oder Soda und Fällen der Salzlösungen mit Salzsäure dargestellt. Auch durch Oxydation von Toluol wird sie im großen gewonnen.

Die Säure bildet farblose, glänzende, monokline Nadeln oder Blätter vom Schmelzpunkt  $121,4^{\circ}$  und Siedepunkt  $249,2^{\circ}$ . Die reine Säure ist geruchlos und schmeckt schwach sauer. Ihr Dampf reizt zum Husten. Sie löst sich bei Zimmertemperatur in etwa 400 Teilen, bei  $75^{\circ}$  in etwa 50 Teilen Wasser. Mit Wasserdämpfen ist die Säure flüchtig. Sie löst sich leicht in Alkohol, Äther, Chloroform, Essigäther, Benzol und etwa im Verhältnis 1 : 1000 auch in Petroläther. Die Salze der Benzoessäure sind mit Ausnahme des Silber-, Blei-, Quecksilbersalzes meist löslich in Wasser. Ihre wässrigen Lösungen bilden mit Eisenchlorid einen braungelben Niederschlag von basischem Eisenbenzoat. Beim Abdampfen mit Salpetersäure entsteht Nitrobenzoessäure, die -z. T. in durch den Geruch leicht erkennbares Nitrobenzol zerfällt.

Über Nachweis- und Bestimmungsmethoden s. den zusammenfassenden Artikel von K. B. Lehmann<sup>1)</sup> und Ellinger in „Analyse des Harns“, Wiesbaden 1913, S. 815—837 sowie die unten zitierte Arbeit von Rost, Franz und Weitzel.

**Wirkung auf Fermente.** Die Pepsinverdauung in vitro wird nicht verlangsamt, wenn statt  $4\frac{0}{100}$  HCl gesättigte Benzoessäurelösung zugesetzt wird. Zusatz von 2% Natriumbenzoat läßt die Eiweißverdauung, von 10% die amyolytische Wirkung von Pankreatin unbeeinflußt (Gerlach). Die aseptische Leberautolyse geht bei Zusatz von gesättigter Benzoessäurelösung etwa doppelt so stark vor sich wie in Chloroformwasser [Kikkoji<sup>2)</sup>, Laqueur<sup>3)</sup>].

**Wirkung auf Mikroorganismen.** Eine starke fäulniswidrige Wirkung der Benzoessäure ist bereits im Jahre 1871 von P. Dougall<sup>4)</sup> und einige Jahre später von E. Salkowski festgestellt worden. Nach Buchholz soll die antiseptische Wirkung des Natronsalzes noch größer sein. Quantitative Versuche über die Desinfektionswirkung mit der Seidenfaden- oder Granatenmethode habe ich in der Literatur nicht gefunden. Aus Versuchen von Hatzfeld<sup>5)</sup>, in denen die Säure oder ihr Natriumsalz zu Bouillonkulturen oder Agarplatten zugesetzt wurde, ergibt sich, daß Benzoessäure in geringeren Konzentrationen als  $1\frac{0}{100}$  Bakterien weder vernichtet noch ihr Wachstum hemmt.  $2\frac{0}{100}$  Benzoessäure wirken nach 10—24 Stunden abtötend auf Bact. typhi und Vibrio cholerae. Die Desinfektionswirkung des Salzes ist schwächer. In geringerer Konzentration als  $3\frac{0}{100}$  ist die Säure nicht imstande, das Wachstum von Schimmelpilzen zu verhindern. In Konzentration von  $2\frac{0}{100}$  tötet sie Hefe nicht ab, aber durch 1— $2\frac{0}{100}$  Zusatz werden Gärungserscheinungen schon in hohem Grade beeinträchtigt. Das Salz wirkt in Konzentration bis  $5\frac{0}{100}$  schwächer als  $1\frac{0}{100}$  Säure. 1— $2\frac{0}{100}$  Zusatz hält die riechende Zersetzung, aber nicht die Verfärbung von Fleisch auf. Das Natronsalz erhält die Fleischfarbe länger, aber wirkt weniger konservierend. Heffter und Abel geben in einem Gutachten der wissenschaftlichen Deputation für das Medizinalwesen betr. die Verwendung von Benzoessäure und ihren

<sup>3)</sup> K. B. Lehmann, Chemiker-Zeitung **1911**, 1297.

<sup>4)</sup> T. Kikkoji, Zeitschr. f. physiol. Chemie **63**, 126 (1909).

<sup>5)</sup> E. Laqueur u. K. Brennecke, ebenda **79**, 65 (1912).

<sup>6)</sup> Die ältere Literatur über Benzoessäure ist ausführlich in Ed. Schulte, Zur Benzoefrage. Inaug.-Diss. Halle 1880, die neuere bei E. Rost, F. Franz u. A. Weitzel, Arbeiten aus dem Kais. Gesundheitsamt **45**, 425 (1913) wiedergegeben.

<sup>1)</sup> A. Hatzfeld, Beitrag zur desinfizierenden Wirkung der Benzoessäure und Salicylsäure, Inaug.-Diss. Würzburg 1908 (unter Lehmann).

Salzen<sup>1)</sup> zur Konservierung von Nahrungsmitteln über die entwicklungshemmende Wirkung der Benzoesäure und ihrer Salze Folgendes an: Bei der freien Säure beginnt die konservierende Wirkung in Flüssigkeiten etwa bei der Konzentration 0,5 : 1000 und ist besonders stark bei saurer Reaktion der Flüssigkeit. Durch Anwesenheit größerer Mengen Eiweiß und bei neutraler oder schwach alkalischer Reaktion ist die Wirkung wesentlich schwächer und kürzer. Natriumbenzoat wirkt in stark sauren Flüssigkeiten (Fruchtsäften) in Konzentration von 1 : 1000 an [Herter<sup>2)</sup>]. Dagegen ist seine konservierende Wirkung in schwach sauren, neutralen oder alkalisch reagierenden Flüssigkeiten nur etwa  $\frac{1}{2}$  bis  $\frac{1}{10}$  so stark wie die der freien Säure. Auf Fleisch wirken Dosen von 0,25—0,5% deutlich konservierend, aber mehr auf die tieferen Schichten als auf die Oberfläche. Zusätze von 0,1% Benzoesäure verhindern das Wachstum von Schimmelpilzen auf Fetten [Gerlach<sup>3)</sup>].

**Wirkung auf höhere Tiere.** Eine intensive lokale Wirkung scheint der Benzoesäure nicht zuzukommen. Von einer ausgesprochenen Ätzwirkung wird nichts berichtet, außer einer gelegentlichen Bemerkung Dresers<sup>4)</sup>, daß die durchsichtigen Schwimfflossen kleiner Fische in sehr verdünnter Benzoesäure (etwa 0,3 : 400) rasch opak werden. Dagegen erbrechen Menschen, Hunde und auch Frösche nach Einbringen größerer Mengen von Säure oder Salz in den Magen. Das Erbrochene zeigt öfters Blutbeimengungen und Hyperämie; Hämorrhagien, Erosionen und selbst Nekrosen der Magenschleimhaut findet man auch bei Kaninchen (Schulte). Da das Erbrechen und die pathologischen Veränderungen im Magen auch nach subcutaner und intravenöser Applikation selbst der Salze vorkommen, ist die Erklärung dafür fraglich. Am wahrscheinlichsten ist wohl eine Ausscheidung nach dem Magen, die bisher nicht geprüft zu sein scheint, und lokale Wirkung der durch die Magensäure freigemachten Benzoesäure. Denn die Magenschleimhaut allein ist der Sitz von Blutungen auch bei parenteraler Zufuhr. Selbst nach Inhalationen von Benzoesäure oder Natrium benzoicum, die meist Hustenreiz und verstärkten Schleimauswurf bewirken, wurde öfter Nausea und Erbrechen und gelegentlich einer Obduktion auch capillare Hyperämie der Magenschleimhaut beobachtet (Guttmann). Zu solchen Beobachtungen bot sich Ende der siebziger Jahre öfter Gelegenheit, als die Behandlung der Lungenphthise mit Natriumbenzoatinhalationen durch Rokitanski und Kroczeck empfohlen wurde, nachdem Schüller eine günstige Beeinflussung der tuberkulösen Infektion bei Tieren, die mit tuberkulösem Material geimpft waren, beobachtet hatte.

Nach Injektion großer Dosen 10proz. Natriumbenzoat-Lösung fand Gerlach die Injektionsstelle stark gerötet und mit capillaren Blutungen durchsetzt.

Die Wirkungen beim Frosche nach stomachaler oder subcutaner Applikation von etwa 0,1 g Natr. benzoicum schildert Schulte wie folgt: Es traten Zuckungen einzelner Muskelgruppen auf, die sich nur ausnahmsweise bis zum Tetanus steigerten und die nach anderen Beobachtern ganz ausbleiben können. Die Tiere sperrten häufig das Maul auf, klappten mit den Kiefern und machten die stärksten Würgebewegungen; allmählich kam es dabei zum Erbrechen, zuweilen mit Blutbeimischung. Die Respiration wurde meist sehr frequent, der Puls wurde, abgesehen von einer Verlangsamung sub finem vitae nicht

<sup>1)</sup> Veröffentlicht in Vierteljahrsschrift f. gerichtl. Medizin, 3. Folge, **41**, 330 (1911).

<sup>2)</sup> C. A. Herter, Journ. of biol. chem. **7**, 59 (1910).

<sup>3)</sup> V. Gerlach, Physiologische Wirkungen der Benzoesäure und des benzoesauren Natrons. Wiesbaden 1909.

<sup>4)</sup> H. Dreser, Pflügers Archiv **76**, 317 (1899).

wesentlich beeinflußt. Die Reflexerregbarkeit nahm rapide ab und erlosch vollständig, so daß die Tiere wie tot dalagen. Aus diesem Zustand ist noch Erholung möglich. Die Respiration hörte meist erst auf, wenn die Reflexerregbarkeit schon sehr hochgradig herabgesetzt war. Abtrennen des Großhirns änderte nichts am Erlöschen der Reflexe. Es handelt sich also um eine Lähmung der Reflexapparate im Rückenmark. — 0,2 g Natr. benzoicum wirkten innerhalb 20 Stunden tödlich. Nach Harras<sup>1)</sup> kann nach einer solchen Dosis auf die Reflexlähmung wieder ein Stadium der Steigerung der Reflexe folgen: erst leichte Reflexkrämpfe, Kiefersperre, dann kolossale tetanische Reflexkrämpfe wie bei Ammoniakvergiftung, die sich in klonischen Zuckungen lösen. Nach dem Anfall besteht ein Stadium der Erschöpfung mit schwachen Reflexen, in dem kein weiterer Anfall auszulösen ist. Auch dieses Symptomenbild endet nach einigen Stunden mit dem Tod des Frosches.

Bei Kaninchen, Katzen und Hunden waren zuweilen, aber nicht regelmäßig und oft nur in geringem Maße, Zittern und Krämpfe wahrzunehmen. Viel regelmäßiger trat die Herabsetzung der psychischen Funktionen bis zur vollständigen Reaktionslosigkeit ein: zunächst ataktische Bewegungen, später Parese und Paralyse der vorderen Extremitäten, dann nach hinten fortschreitend vollständige Lähmung, zuweilen Herabsetzung der Temperatur um mehrere Grade.

Der Blutdruck wird von schwachen Injektionen nicht beeinflußt, von stärkeren herabgesetzt (Schulte, Gerlach). Eine Beeinflussung des Vagus ist nicht nachzuweisen. Der Tod erfolgt durch Atemlähmung und kann durch künstliche Respiration eine Zeitlang hintangehalten werden, bis schließlich Herzstillstand eintritt (Schulte).

Gerlach hat Versuche über die Beeinflussung der Herztätigkeit beim Frosch nach der Engelmannschen Suspensionsmethode und am Langendorffschen Katzenherzpräparat angestellt. Trotz der mangelhaften Versuchsanordnung, bei der auf die Isotonie der Lösungen keine Rücksicht genommen ist, — das gilt besonders für die Vergleichsversuche mit Kochsalzlösungen —, lassen die Versuchsprotokolle und Kurven den Schluß zu, daß selbst hohe Zusätze von benzoesaurem Natron (10 cem 20 proz. Natr.-benz.-Lösung zu 250 cem Blut-Kochsalzmischung) die Tätigkeit des überlebenden Katzenherzens nur wenig beeinflussen. Friedrichsen<sup>2)</sup> gibt neuerdings an, daß ein nach Straubs Methode mit Natriumbenzoat in Locke-Lösung gespeistes Froschherz bei einem Gehalt von 0,33% Verminderung der Frequenz und Kontraktionshöhe zeigt und bei einem Gehalt von 1% in Diastole stillsteht.

Eine Beeinflussung des Stoffwechsels durch größere Dosen (0,1—0,3 g pro kg) ist beim Hunde durch Salkowski, C. Virchow und Kumagawa erwiesen. Die Versuchstiere zeigten starke Vermehrung der Stickstoffausscheidung in der Benzoensäureperiode. Lewinski fand beim Menschen nach einmaligen Tagesgaben von 30 oder 40 g das gleiche (vgl. dazu oben die Autolyseversuche von Kikkaji).

An Kaninchen hat das Natriumbenzoat, intravenös oder subcutan injiziert, einen ausgesprochenen diuretischen Effekt [Pribram<sup>3)</sup>].

Beim Hunde mit Gallen- und Magenfistel bewirkt Einführung von Natriumbenzoat vermehrte Gallenausscheidung [Petrova<sup>4)</sup>].

<sup>1)</sup> P. Harras, Arch. internat. de pharmacodyn. **11**, 431 (1903).

<sup>2)</sup> C. Friedrichsen, Archiv f. experim. Pathol. u. Pharmacol. **80**, 243 (1917).

<sup>3)</sup> E. Pribram, Archiv f. experim. Pathol. u. Pharmacol. **51**, 372 (1904).

<sup>4)</sup> M. Petrova, Zeitschr. f. physiol. Chemie **74**, 429 (1911).



Die Dosis Benzoesäure oder benzoesaure Salze, durch die im akuten Vergiftungsversuch der Tod herbeigeführt wird, schwankt innerhalb recht weiter Grenzen. (Schulte bezeichnet für Kaninchen, Katzen und Hunde 2 g pro kg als tödlich.) Wiener gibt für Kaninchen bei Trockenfütterung 1,7 g pro kg an, Rost und seine Mitarbeiter fanden 2,2 g zuweilen wirkungslos, in anderen Fällen 2 g tödlich, nach eintägigem Hunger wirkten 1,52 und 1,83 g in 7 Stunden letal. Ob die Einführung in den Magen oder subcutan erfolgt, macht keinen großen Unterschied. Selbst bei intravenöser Zufuhr werden außerordentlich große Dosen vertragen, bevor deutliche Vergiftungserscheinungen eintreten. Schulte spritzte einem Kaninchen von 1850 g innerhalb  $\frac{3}{4}$  Stunden in kleinen Abständen 30 cem 10proz. Natriumbenzoatlösung ein, wodurch nur mäßige Puls- und Respirationsbeschleunigung und schließlich Zuckungen eintreten. Erst als in der nächsten Viertelstunde noch 4 cem 40proz. Lösung eingespritzt wurden, trat der Tod ein. Meerschweinchen starben nach 5—7 Stunden, wenn ihnen 1,4 g pro kg intraperitoneal injiziert waren. Sie lagen zusammengerollt unbeweglich mit gestäubten Haaren, ohne Zittern und Zuckungen, ohne Verlust des Muskeltonus. Die Temperatur fiel stark ab. Der Tod erfolgte durch Atemlähmung [Chassevant und Garnier<sup>1)</sup>].

Eigenartige Beobachtungen haben Rost, Franz und Weitzel bei länger dauernder Zufuhr steigender Dosen erhoben: von 0,1 g bis zu mehreren Gramm aufsteigende Mengen von Natriumbenzoat zeigten selbst bei mehrere Monate dauernder Verfütterung an (wachsende) Hunde im Körpergewicht von 1,7—7 kg keinen Einfluß auf das Wachstum, die Entwicklung, die Freßlust und das Befinden der Tiere. Wurde dagegen bei den Hunden, die im Verlauf des Versuchs ein Gewicht von etwa 7 kg erreicht hatten, eine bestimmte tägliche Menge Natriumbenzoat überschritten, so trat fast unvermittelt in allen Fällen eine außerordentlich schwere Vergiftung der Versuchstiere ein, die bei weiterer Zufuhr dieser Mengen zum Tod der Hunde führte. Diese toxische Dosis betrug bei keinem der zum Versuch verwendeten Hunde weniger als 7 g, eine Menge, die annähernd 1 g oder etwas mehr auf 1 kg Körpergewicht entspricht. Ist diese Dosis erreicht, so setzt die Vergiftung entweder schon nach ihrer erstmaligen Verabreichung oder erst bei wiederholter Gabe ein. Einzelne Tiere sind erheblich weniger empfindlich.

Die Vergiftung ist in ihren äußeren Erscheinungen in vielen Beziehungen der Epilepsie des Menschen ähnlich. Sie ist gekennzeichnet durch anfallsweise auftretende klonische Krämpfe, die mit stunden- oder tagelangen anfallsfreien Zeiten abwechseln. Bei diesem Vergiftungsbild lassen sich bei fortgesetzter Zufuhr der wirksamen Menge Benzoesäure unterscheiden: ein wenig charakteristisches kurzes Prodromalstadium, in dem der Hund in der Regel eine geringe Körpergewichtsabnahme erkennen läßt, das typische, meist lange Stadium der Krampfanfälle, das ebenfalls regelmäßig verlaufende Stadium der ununterbrochenen Krämpfe, die in vollständige zentrale Lähmung und in den Tod übergehen.

Die Krampfanfälle werden eingeleitet durch in vielen Fällen recht charakteristische Erscheinungen, wie geringe Unruhe, Zittern des Tieres, ruckweises Drehen des Kopfes usw.; sie setzen plötzlich und heftig ein, so daß die Tiere, wenn sie stehen, zu Boden geworfen werden. Während des Anfalls, in dem das Tier mit Schaum vor dem Maul daliegt und mehr oder weniger heftig von epileptiformen Zuckungen durchschüttelt wird, mit dem Kopf auf die Unterlage

<sup>1)</sup> A. Chassevant u. M. Garnier, Arch. internat. de pharmacodyn. **14**, 117 (1905).

aufschlägt und Ruderbewegungen mit den Beinen macht, sind die Reflexe stark herabgesetzt und erscheint das Bewußtsein bei einem Teil der Tiere völlig erloschen. Die klonischen tonischen Krämpfe können durch Chloroformieren der Tiere abgeschwächt oder völlig unterdrückt werden. Die Körpertemperatur, tief im Rectum gemessen, zeigt nur geringe Abnahme. Der eigentliche Krampf geht entweder in einen soporösen Zustand über, aus dem das Tier sich erst allmählich wieder erholt, oder der Krampf hört — in typischen Fällen, besonders im Anfang der Erkrankung und wenn sie sich über mehrere Tage erstreckt — fast ebenso plötzlich auf, wie er begonnen hat. Das Tier hebt oft mitten im Krampf Kopf und Körper, sucht sich auf die Beine zu stellen und Laufbewegungen zu machen, die jedoch ausgeprägt ataktisch sind, zeigt noch vereinzelte Zuckungen, halluziniert, bellt, rennt mit stierem Gesichtsausdruck gegen die Wände und in die Ecken des Stalls, beißt in vorgehaltene Gegenstände, bis nach im ganzen 5—15 Minuten seit Beginn des Anfalls völlige Erholung eingetreten ist.

Wie ältere Beobachtungen von Meissner und Shephard und C. Virchow zeigen, können epileptiforme Krampfanfälle und Wutausbrüche oder diese allein als Äquivalent des Anfalls bei Hunden zuweilen auch nach mehrmaliger Darreichung kleiner Dosen auftreten.

Beim Menschen können einmalige große Dosen ohne besondere Erscheinungen vertragen werden. So hat Lewinski einem 67 kg schweren Neurastheniker Dosen bis 50 g, ohne daß „Nebenerscheinungen“ auftraten, gegeben. Oft aber tritt, wie schon erwähnt, nach viel kleineren Dosen heftigste Nausea und Erbrechen, manchmal mit geringer Blutbeimischung, auf (Kobert und Schulte). Vereinzelt wurde von Schulte auch eine starke Magenblutung beobachtet, die mit größter Wahrscheinlichkeit durch Natriumbenzoat-Medikation veranlaßt wurde. Nach Ausspülung einer Ovarialcyste mit mehr als 100 g des Salzes ist von K. A. H. Mörner<sup>1)</sup> maniakalische Verwirrung beobachtet worden.

Große Dosen bewirken beim Menschen und Tiere eine Steigerung der Stickstoffausscheidung (Salkowski, C. Virchow).

Über die Wirkungen längerer Darreichung kleiner Quantitäten, die praktisch von Bedeutung ist zur Beurteilung der Benzoessäure als Konservierungsmittel, lauten die Urteile verschieden.

Wiley<sup>2)</sup> stellte an 12 gesunden Menschen Versuche an, in denen in 4 je 5tägigen Perioden täglich 1, 1,5, 2 und 2,5 Benzoessäure als solche oder als Natriumsalz gegeben wurden. In der Mehrzahl der Fälle wurden Nausea, zuweilen mit folgendem Erbrechen, Kopfschmerzen, Schweißgefühl, Brennen im Oesophagus, öfter auch Hungergefühl und Indigestion beobachtet. Bei einigen Versuchspersonen mußten die Versuche vorzeitig abgebrochen werden. Die Wirkungen auf den Gesamtstoffwechsel waren unbedeutend. Geringe Abnahme des Körpergewichts, Zunahme des Gesamtstickstoffs im Harn um etwa 2%, vermehrte Phosphorsäure- und Schwefelausscheidung in den Faeces.

Chittenden, Long und Herter<sup>3)</sup> kamen dagegen in einer Nachprüfung in drei Untersuchungsreihen an im ganzen 16 Personen zu folgenden Resultaten: Natriumbenzoat in kleinen Dosen (unter 0,5 g) der Nahrung zugefügt, ist ohne

<sup>1)</sup> K. A. H. Mörner, Centralbl. f. med. Wissensch. 1888, 545.

<sup>2)</sup> H. W. Wiley, Influence of Food preservatives and artificial colors on digestion and health. IV. Benzoic acid and benzoates. U. S. Department of agriculture, Bureau of chemistry, Bull. N. 84. IV Washington 1908, S. 1043—1294.

<sup>3)</sup> Chittenden, Long u. Herter, The influence of sodium benzoate. U. S. Dep. of agriculture Rep. N. 88. Washington 1909. (Inhalt wörtlich zitiert nach dem Gutachten von Heffter und Abel).

schädliche oder giftige Wirkung und schädigt die Gesundheit nicht. Große Dosen (bis 4 g täglich) der Nahrung zugefügt, üben keinen schädlichen Einfluß auf die Gesundheit aus, noch wirken sie in der allgemeinen Bedeutung des Worts als Gift. In einigen Beziehungen bewirken sie geringe Änderungen gewisser physiologischer Vorgänge. Herter fand nämlich bei seinen Versuchspersonen eine geringe Zunahme der indigobildenden Substanz im Harn, eine Veränderung der Bakterienflora der Faeces — in Versuchen extra corpus wurden bei Zusatz von 1<sup>0</sup>/<sub>00</sub>-Natriumbenzoat Kolibacillen in ihrer Entwicklung mäßig gehemmt und ihre Gasentwicklung stark beeinträchtigt, von den gemischten Bakterien der Faeces wurden die der Koligruppe stärker beeinflusst als die Kokkenformen (Herter l. c.). — und eine deutliche Vermehrung der Salzsäureproduktion im Magen. Der Zusatz von kleinen oder großen Dosen Natriumbenzoat hat keinen ungünstigen Einfluß auf die Beschaffenheit der Nahrungsmittel.

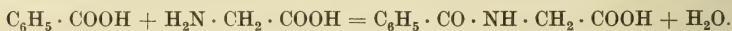
Die Perioden, in denen höhere Dosen als 0,5 g verabreicht wurden, dauerten bei 0,6 und 1 g 8—14 Tage.

Auch in Gerlachs Versuchen machten 0,5 bzw. 1 g Benzoesäure, 44 Tage lang hintereinander gegeben, bei keiner der Versuchspersonen irgendwelche Erscheinungen. Speziell wurden keine Veränderungen in der Acidität des Magensaftes (im Gegensatz zu Herter) und seiner proteolytischen Wirkung nachgewiesen, wenn die genannten Dosen Benzoesäure zum Probefrühstück zugesetzt waren. Beim Hunde mit kleinem Magen nach Pawlows Methode beeinflussten selbst 3 bzw. 5 g Benzoesäure oder Natriumbenzoat Menge, Salzsäuregehalt und peptische Kraft des Magensaftes nicht. Stickstoffausscheidung, Körpergewicht und Nahrungsausnutzung wurde durch Tagesdosen von 1 bzw. 1,5 g nicht beeinflusst.

Es ist nach Heffters und Abels Meinung trotz der reichen vorliegenden Erfahrungen über kleine Benzoesäuredosen bisher nicht mit Sicherheit zu sagen, ob Mengen von mehreren Gramm auf die Dauer von allen Menschen ohne nachteilige Folgen ertragen werden. Die wissenschaftliche Deputation für das Medizinalwesen hat sich deshalb und aus anderen prinzipiellen Gründen auf den Standpunkt gestellt, daß die Verwendung von Benzoesäure und Benzoaten zur Konservierung von Nahrungsmitteln nicht zu gestatten sei. Lehmann (l. c.) dagegen spricht sich dafür aus, einen deklarierten Zusatz von 1<sup>0</sup>/<sub>00</sub>-Benzoesäure zu solchen Produkten zu gestatten, die ohne Konservierungsmittel schwer oder nicht haltbar herzustellen oder aufzubewahren sind, wie Eidotter, Tomaten, Citronensaft und speziell für Margarine.

**Veränderung im Organismus. Entgiftung.** Die eigentümliche, am schärfsten von Rost und seinen Mitarbeitern erwiesene Tatsache, daß die Benzoesäure in ansehnlichen Dosen lange Zeit und auch in hohen Einzeldosen symptomlos ertragen wird, bei geringer Überschreitung der individuell etwas verschiedenen Grenzdosis aber abrupt das oben beschriebene schwere Vergiftungsbild hervorruft, hängt anscheinend mit dem Schicksal der Benzoesäure im Tierkörper aufs engste zusammen.

Die Benzoesäure ist, wie seit den Untersuchungen Wöhlers, Liebigs und der Schüler Wöhlers Ure und Keller<sup>1)</sup> bekannt ist, bei den Säugern z. T. oder nahezu vollständig (v. Schröders Versuch am Hammel, Wieners am Kaninchen) als Hippursäure, d. h. also an Glykokoll gebunden, ausgeschieden:

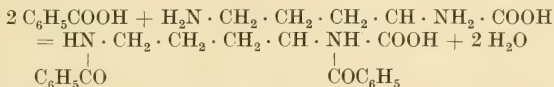


<sup>1)</sup> Über die Geschichte dieser Entdeckungen s. Heffter, Ergebnisse d. Physiologie 4, 252 (1905).

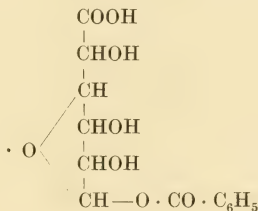


Durch diese Synthese entsteht, wie Berczeller<sup>1)</sup> betont, aus einer stark capillaraktiven Substanz eine weniger aktive, ein Vorgang, der auch bei anderen Synthesen und Umwandlungen im Tierkörper, z. B. bei der Paarung von Phenolen mit Schwefel- und Glykuronsäure, sogar bei der Oxydation von Phenol zu Dioxybenzolen vielleicht eine Rolle spielt.

Der Paarung mit Glykokoll durch die Säuger entspricht bei Vögeln nach der Entdeckung Jaffes die Synthese der Benzoessäure mit dem Ornithin ( $\alpha$ ,  $\delta$ -Diaminovaleriansäure) zu Ornithursäure:



Auch nach Zufuhr von Glykokoll wird vom Huhn Benzoessäure nicht in Hippursäure verwandelt (Yoshikawa). Ein Teil der eingeführten Benzoessäure wird unverändert ausgeschieden und namentlich bei Zufuhr größerer Mengen an Säugetiere erscheint, worauf zuerst Salkowski 1877 hingewiesen hat, eine reduzierende, nicht gärfähige Substanz im Harn. Diese Substanz ist erst 30 Jahre später von Magnus - Levy (dort Lit.) als Benzoessäure-Glykuronsäure von der Zusammensetzung



erkannt worden. Sie ist aus dem Harn eines mit Benzoessäure gefütterten Hammels rein dargestellt worden und wurde bei Zufuhr von 30—40 g Benzoessäure in Mengen von 11,3—16,7 g (entsprechend 4,6—6,85 g Benzoessäure) ausgeschieden. Bei Fütterung von 50 g Benzoessäure erschienen sogar bis 30% an Glykuronsäure gebunden im Harn. Die Substanz dreht sowohl als Säure wie als Natriumsalz die Polarisationssebene nach rechts, und aus den Drehungsbeobachtungen anderer Autoren darf geschlossen werden, daß auch der Mensch, der Hund und das Kaninchen einen Teil der eingegebenen Benzoessäure als Glykuronsäureverbindung ausscheiden können. Schulte hat bereits darauf hingewiesen, daß das Auftreten der reduzierenden Substanz im Harn das erste Zeichen einer wirklichen Vergiftung mit Benzoessäure oder Benzoaten sei, und die meisten Autoren stimmen darin überein, daß die Paarung mit Glykuronsäure in größerem Maßstab erst dann eintritt, wenn das zur Paarung bzw. zur Entgiftung disponible Glykokoll erschöpft ist.

Über den Umfang der Hippursäuresynthese sind zahlreiche Untersuchungen angestellt worden, die sich namentlich für Fragen des intermediären Stoffwechsels als fruchtbar erwiesen haben (Wiener, Rud. Cohn, Parker und Lusk, Wiechowski, Brugsch und Hirsch, Abderhalden, Gigon und Strauss, Lewinski, Brugsch, Tsuchiga, Dakin, Ringer, Rost, Franz und Weitzel). Für die Pharmakologie der Benzoessäure haben sie folgende Resultate ergeben: Das Hippursäurebildungsvermögen verschiedener Tierspezies ist

<sup>1)</sup> L. Berczeller, Biochem. Zeitschr. 84, 75 (1917).

verschieden, z. B. beim Hammel 0,9 g, beim Kaninchen 1,7—1,8 g pro kg, beim Hunde etwa 0,7 g, für den Menschen ist begreiflicherweise die Höchstleistung nicht bestimmt, die weitaus größten Mengen eingeführter Benzoesäure (5—10 g nach Dakin) werden als Hippursäure ausgeschieden. Am Hunde haben Rost und seine Mitarbeiter festgestellt, daß die Fähigkeit der Paarung im Lauf einer Fütterung mit steigenden Dosen wächst. Wenn kleine Mengen Benzoesäure eingeführt werden oder in den ersten Stunden nach Einfuhr großer Mengen, ist die Menge der an Glykokoll gebundenen Benzoesäure im Harn im Verhältnis zur sog. freien Benzoesäure (Benzoesäure + Benzoe-Glykuronsäure) noch gering. Erst allmählich erreicht die mit Glykokoll gepaarte Säure Werte, die der Menge freier und nicht mit Glykokoll gepaarter etwa gleich sind. Sie geht über die Hälfte oder höchstens zwei Drittel der eingeführten Benzoesäure nicht hinaus. Die Menge, bei der das Maximum der Glykokollpaarung erreicht wird, fällt annähernd mit der toxischen Dosis im oben erläuterten Sinn zusammen.

Diese Tatsache legte den Versuch nahe, durch gleichzeitige Zufuhr von Glykokoll oder Glykokoll liefernden Substanzen die toxische Dosis zu entgiften. Das gelingt auch bei Kaninchen (Wiener, R. Cohn) und bei Hunden (Rost). Von 6 Hunden, die etwas mehr als 1 g Natriumbenzoat pro kg erhielten, zeigten die ohne Glykokoll gefütterten schon nach ein- bis zweimaliger Zufuhr das toxische schwere Bild der Vergiftung, z. T. mit tödlichem Ausgang, während die Glykokolltiere zwar vereinzelte Krampfanfälle hatten, aber trotz Zufuhr von 5—6 solchen Gaben am Leben blieben bis auf ein Tier, das nach 6 Gaben starb. Merkwürdigerweise zeigte sich aber höchstens nach den größten Gaben eine geringe Erhöhung der Hippursäurebildung, im ganzen war der Prozentsatz der an Glykokoll gebundenen Benzoesäure im Harn bei den Glykokolltieren nicht größer als bei den ohne Glykokollzulage gefütterten. Vielleicht kam die entgiftende Wirkung dadurch zustande — einige Versuchsdaten sprechen dafür —, daß in den ersten Stunden die Paarung an Glykokoll in größerem Maßstab stattfand und dadurch der Anstieg der freien Benzoesäure im Blut bis zu bedrohlicher Höhe nicht zustande kam, während sonst der Organismus sein Glykokoll erst langsamer verfügbar macht. Beim Kaninchen äußert sich die Wirkung gleichzeitiger Glykokollzufuhr nach den durch Rost berechneten Zahlen von Wiener ähnlich.

Die Angaben über die Mengen der Gesamt-Benzoesäure, die im Harn wiedergefunden werden, lauten recht verschieden. Das liegt z. T. wohl an Ungenauigkeiten der Methodik bei der Bestimmung im Harn und an Vernachlässigung des in dem eingeführten Benzoat enthaltenen Wassers. Raiziss und Dubin<sup>1)</sup> haben beim Kaninchen nach Fütterung von Benzoesäure bis zu 100% im Harn wiedergefunden, und zwar bei geeigneter Nahrung (Milch und Eier) und nicht zu hoher Dosis (bis zu 1,6 g pro kg) in Form von Hippursäure. Rosts Zahlen schwanken zwischen 91—93%, wenn die Ausscheidung über 4 Tage verfolgt wurde. Die Menge, die im Kot erscheint, ist gering (0,3—0,8%). Auch im Schweiß soll Benzoesäure (Husemann, Schottin), nach Meissner in Form von Hippursäure, ausgeschieden werden, im Speichel des Hundes fand Schulte Benzoesäure nach intravenöser Injektion von 60 ccm 10proz. Magnesiumbenzoat und subcutaner Einspritzung von 0,02 g Pilocarpin, beim Menschen vermaßte er sie in 300 ccm Speichel nach einem Eßlöffel voll 5proz. Natr. benzoicum und einer Spritze 2proz. Pilocarpinlösung.

<sup>1)</sup> G. W. Raiziss u. H. Dubin, Journ. of biolog. chem. **21**, 331 (1915); dort Lit.

Nach den Resultaten der Durchblutungsversuche von Bunge und Schmiedeberg erfolgt beim Hunde die Hippursäuresynthese vorzugsweise oder ausschließlich in der Niere. Kaninchen und Frösche bilden Hippursäure auch nach Nierenexstirpation, wahrscheinlich in Leber und Muskeln (Salomon, Wiener). Die Bedeutung von Nierenerkrankungen für die Glykokollpaarung und die Ausscheidung eingegebener Benzoessäure beim Menschen ist noch strittig [s. Lit. bei Lewinski<sup>1)</sup>]. Auch bei nephrektomierten Hunden ist mit verbesserter Methodik [Kingsbury<sup>2)</sup>] Hippursäuresynthese erwiesen [Kingsbury und Bell<sup>3)</sup>].

**Benzoessäureäthylester**  $C_6H_5 \cdot COO \cdot C_2H_5$ , eine bei  $213^\circ$  siedende, in Wasser wenig lösliche, angenehm aromatisch riechende Flüssigkeit, ist in einigen vergleichenden, orientierenden Versuchen von Krauss<sup>4)</sup> pharmakologisch geprüft. In isotonischer Salzlösung gelöst, bewirkt Hämolyse im Gegensatz zu gleich konzentrierter Lösung von Essigester, Infusorien tötet er, zu 1% in physiologischer Kochsalzlösung gelöst, in  $1\frac{1}{2}$  Stunden.

Subcutane Injektion wirkt beim Frosch narkotisch und lähmt die Atmung und das Herz. Reflexerregbarkeit ist während des narkotischen Stadiums zunächst erhalten, auf schmerzhaft Reize treten fibrilläre Muskelzuckungen auf. 0,075 g töten einen Frosch. Beim Kaninchen treten nach 4 g subcutan keine Erscheinungen auf.

## 2. Salicylsäure.

**Chemisches.** Die Salicylsäure oder o-Oxybenzoessäure  $C_6H_4 \begin{matrix} \text{OH} \\ \text{COOH} \end{matrix} \begin{matrix} (1) \\ (2) \end{matrix}$  kommt in kleinen Mengen frei in Pflanzenteilen vor, so in Himbeeren, Erdbeeren, Johannisbeeren, Trauben, Vogelkirschen, in Blättern und Stengeln von Liliaceen, im Kraut von *Spiraea ulnaria*, in der Reseda- und *Ipecacuanha*-wurzel. Häufiger und in größeren Mengen trifft man ihre Ester und Esterglykoside im Pflanzenreich an. Namentlich der Methylester, das Gaultheriaöl, ist ein Bestandteil zahlreicher ätherischer Öle.

Während in früheren Zeiten zur Darstellung der Salicylsäure und ihrer Salze das Gaultheriaöl verseift wurde, kommt seit Kolbes Entdeckung aus dem Jahre 1874 zu ihrer Gewinnung nur noch das synthetische Verfahren in Betracht. Das Natriumsalz wird durch Behandeln von Natriumphenolat mit Kohlensäure im Autoklaven, anfangs unter Kühlung, dann unter Erwärmen auf  $120$ — $130^\circ$ , gewonnen. Auch durch Erhitzen von Phenol und überschüssigem Kaliumcarbonat mit Kohlensäure im geschlossenen Gefäß auf  $130$ — $160^\circ$  wird die Säure bzw. ihr Kalisalz im großen dargestellt.

Die Säure krystallisiert aus Wasser in feinen Nadeln vom Schmelzpunkt  $155$ — $156^\circ$ , sublimiert unzersetzt und ist mit Wasserdämpfen flüchtig. Sie ist geruchlos und hat einen süßlich-sauren Geschmack. Die Löslichkeit in Wasser beträgt bei  $15^\circ$  0,225%, bei  $100^\circ$  7,9%. In Äther, Alkohol und Chloroform ist sie sehr leicht löslich. Beim trockenen Destillieren oder Erhitzen mit Säuren resp. mit Wasser unter Druck zerfällt die Säure in Phenol und Kohlensäure.

Die einbasischen Salze vom Typus  $C_6H_4 \begin{matrix} \text{OH} \\ \text{COOMe} \end{matrix}$  sind meist leicht löslich. Das

<sup>1)</sup> J. Lewinski, Archiv f. experim. Pathol. u. Pharmakol. **58**, 410 (1908).

<sup>2)</sup> F. B. Kingsbury, Journ. of biol. chem. **21**, 289 (1915).

<sup>3)</sup> F. B. Kingsbury und E. T. Bell, ebenda **21**, 297 (1915).

<sup>4)</sup> H. Krauss, Vergleichende Untersuchungen über die Wirkungen der einfachsten Fett- und aromatischen Säuren, ihre Substitutionsprodukte und Ester. Inaug.-Diss. Erlangen 1901 (unter Heinz).



Natriumsalz besitzt einen unangenehm süßlichen Geschmack. Mit Eisenchlorid geben die Säure und ihre Salze eine intensive violette Färbung, die vornehmlich zum Nachweis und auch zu colorimetrischen Bestimmungen dient.

**Wirkung auf Eiweiß und Enzyme.** Die wässrige Lösung koaguliert Eiweiß nur schwach und unvollständig, Zusatz von fester Säure macht Eiweißlösungen stark gerinnen [Kolbe und v. Meyer<sup>1)</sup>, Feser<sup>2)</sup>]. Das Natronsalz bewirkt keine Eiweißfällung. Über Einwirkung auf die Eiweißkörper des Muskels s. u.

Auf Emulsin kann bei geeigneter Versuchsanordnung freie Salicylsäure eine hemmende Wirkung ausüben [Kolbe und v. Meyer, Schaer<sup>3)</sup>]. Dieser Einfluß scheint sich nur geltend zu machen, wenn die gelöste oder aufgeschwemmte Salicylsäure ihre koagulierende Wirkung auf das „Emulsin“, d. h. die Mandelemulsion, ausüben kann. Vermischt man Salicylsäure als feines Pulver mit den zu Brei verriebenen bitteren Mandeln und verdünnt mit Wasser, z. B. bei 1 g Salicylsäure auf 100 oder 200 ccm, so wird die Fermentwirkung kaum gehemmt. Die koagulierende Wirkung auf das Emulsin erfolgt erst allmählich. Vermischt man aber eine Amygdalinlösung 1 : 50 mit der gleichen Menge gesättigter wässriger Salicylsäure und 10% einer Emulsion von Bittermandeln, so wird sofort energische Gerinnung des Emulsins unter Abscheidung von Fetttropfchen und Klärung der Flüssigkeit beobachtet, und die Wirkung des Emulsins wird bedeutend verlangsamt (Schaer). Ähnlich ist die Wirkung auf das Myrosin des Senfmehls [Kolbe<sup>4)</sup>].

Nach J. Müller<sup>5)</sup> wird die Ptyalinwirkung auf Stärke durch 0,2% Salicylsäure verlangsamt, durch 1% fast verhindert; 0,1—0,5% hemmen die Verzuckerung des Glykogens durch frische Leber. Doch ist für beide Fälle fraglich, wie weit dabei die Wirkung der sauren Reaktion mitspielt. Feser und Friedberger<sup>6)</sup> fanden erst bei Zusatz großer Mengen fester Salicylsäure Aufhebung der Speichelwirkung. Für Malzdiastase hat Hensch<sup>7)</sup> gezeigt, daß Säuren überhaupt und ganz besonders Salicylsäure die saccharifizierende Wirkung in kleinen Dosen fördern, in großen hemmen. Pepsinsalzsäure soll durch Salicylsäure 1 : 250 erst nach mehr als 24 Stunden Fibrin verdauen, das sonst in einer Stunde gelöst ist. Nach Fujitani<sup>8)</sup> findet in Mettschen Röhren schon bei einem Gehalt von 1% Natriumsalicylat durch Pepsinsalzsäure kaum eine Verdauung statt. Dagegen fand Kühne<sup>9)</sup>, daß künstlicher Magensaft oder durch Dialyse gereinigte, neutrale oder saure Pepsinlösungen mit überschüssigem Krystallbrei von Salicylsäure tagelang bei 40° digeriert werden können, ohne das Verdauungsvermögen zu verlieren. Gereinigtes, von verdaulichem Eiweiß befreites Trypsin wird nach Kühne durch nicht zu kleine Mengen Salicylsäure, die das Enzym in bedeutenden Quantitäten löst, bei 40° gefällt, ohne dabei seine spezifische Wirksamkeit einzubüßen. Nur übermäßiger Zusatz bis zur Bildung eines dicken Krystallbreies vernichtet die enzymatischen Eigenschaften. Ähnlich lauten die Angaben von Feser und Friedberger für Pepsin- und Labwirkung.

<sup>1)</sup> E. v. Meyer u. H. Kolbe, Journ. f. prakt. Chem. N. F. **12**, 133 (1875).

<sup>2)</sup> Feser, Archiv f. wiss. u. prakt. Tierheilkunde **1**, 53 (1875).

<sup>3)</sup> E. Schaer, Journ. f. prakt. Chemie N. F. **12**, 123 (1875).

<sup>4)</sup> H. Kolbe, Journ. f. prakt. Chemie N. F. **10**, 108 (1874).

<sup>5)</sup> J. Müller, Journ. f. prakt. Chemie N. F. **10**, 444 (1874).

<sup>6)</sup> Feser u. Friedberger, Archiv f. Tierheilk. **1**, 156 (1875).

<sup>7)</sup> E. Hensch, Archivio di farmacologia **13**, 307 (1912); zit. n. Jahresber. f. Tierchemie **42**, 672.

<sup>8)</sup> J. v. Fujitani, Arch. internat. de pharmacodyn. **14**, 1 (Lit.)

<sup>9)</sup> W. Kühne, Verh. d. Heidelberger naturhistor.-med. Vereins N. S. I. H. **3** (1876).

Die Gärwirkung des Hefepreßsaftes wird durch 0,1% Salicylsäure etwas geschädigt, bei 0,2—0,25 % gehen 25—35 % der Gärwirkung zugrunde [Duchazek<sup>1</sup>]. Die Guajachbläuung durch Pflanzenprotoplasma wird auch durch 1proz. Lösung von salicylsaurem Natron beeinträchtigt [Binz<sup>2</sup>].

Die Autolyse der Leber wird durch Salicylsäurezusatz im Vergleich mit Chloroformwasserzusatz beschleunigt. Das Optimum der Beschleunigung wird durch eine halbgesättigte Lösung erreicht. Bei zunehmender Konzentration der Säure wird die Autolyse immer mehr gehemmt, in Lösungen mit Salicylsäureüberschuß fast vernichtet [Yoshimoto<sup>3</sup>]. Laqueur<sup>4</sup>) fand bei anderer Versuchsanordnung, daß salicylsaures Natrium bei kurzer Einwirkungs-dauer die Leber- und Muskelaulyse unter Toluol fördert, nach längerer Einwirkungs-dauer oder bei großen Dosen hemmt.

Ein fermentativer Vorgang, der durch kleine Mengen (etwa 1%) Natrium-salicylat gefördert wird, ist nach Burian<sup>5</sup>) die Oxydation von Xanthin zu Harnsäure in Rindsleberauszügen (s. u. bei Stoffwechsel).

**Wirkung auf Mikroorganismen und höhere Pflanzen.** Die fäulnis- und gärungswidrige Wirkung der freien Salicylsäure ist von Kolbe und E. v. Meyer sogleich nach Entdeckung der neuen Darstellungsmethode festgestellt worden und unmittelbar darauf von zahlreichen Autoren bestätigt und genauer studiert worden<sup>6</sup>). Kolbe<sup>7</sup>) hat auch schon frühzeitig darauf hingewiesen, daß diese antiseptische Wirkung nur der freien Salicylsäure zukommt, „die wässerigen Lösungen ihrer neutralen Salze sich aber, wie es scheint, ganz indifferent verhalten“. Diese Beobachtung ist mit Einschränkungen von späteren Untersuchern außer Buchholtz<sup>8</sup>), der auch die Salze stark bactericid fand, bestätigt. Gegen Typhusbacillen und *Vibrio cholerae* wirkt nach Hatzfeld (l. c. S. 96). Salicylsäure ungefähr in gleicher Konzentration (2‰) und in gleicher Zeit (10—24 Stunden) abtötend wie Benzoesäure, während die Salze selbst zu 5‰ nicht abtötend wirken, ebenso wirken beide Säuren in Konzentration von 2‰ nicht abtötend auf Hefe und hindern in geringeren Konzentrationen als 3‰ nicht das Wachstum von Schimmelpilzen.

Nach Boeseken und Waterman<sup>9</sup>) genügt schon ein viel geringerer Gehalt von Salicylsäure zur Hemmung des Wachstums von *Penicillium glaucum*. Vielleicht erklären sich die verschiedenen Resultate daraus, daß Hatzfeld die Säure zu Agarplatten setzte, Boeseken und Waterman mit einer sauren Salzlösung arbeiteten.

Auf den Gärungsprozeß wirkten 2‰ Salicylsäure ungefähr wie 1‰ Benzoesäure hemmend. Daß auch das Natriumsalz auf die Hefegärung eine gewisse Hemmungswirkung ausübt, erklärt sich wohl daraus, daß CO<sub>2</sub> aus Salicylaten Salicylsäure frei machen kann, eine Beobachtung von Binz, auf die weiter unten zurückzukommen sein wird.

<sup>1</sup>) F. Duchazek, *Biochem. Zeitschr.* **18**, 211 (1909).

<sup>2</sup>) C. Binz, *Archiv f. experim. Pathol. u. Pharmakol.* **7**, 280 (1877).

<sup>3</sup>) S. Yoshimoto, *Zeitschr. f. physiol. Chemie* **58**, 341 (1909).

<sup>4</sup>) E. Laqueur (mit K. Brünecke u. E. Crampe), *Zeitschr. f. physiol. Chemie* **79**, 38 (1912).

<sup>5</sup>) R. Burian, *Zeitschr. f. physiol. Chemie* **43**, 518 (1905).

<sup>6</sup>) Die reichhaltige Literatur der Jahre 1874 und 1875 findet sich bei P. Fürbringer Zur Wirkung der Salicylsäure, Jena 1875, mit kurzen Inhaltsangaben zusammengestellt.

<sup>7</sup>) H. Kolbe, *Journ. f. prakt. Chem. N. F.* **11**, 9 (1875).

<sup>8</sup>) L. Buchholtz, Über das Verhalten der Bakterien zu einigen Antiseptics. Inaug.-Diss. Dorpat 1876.

<sup>9</sup>) J. Boeseken u. H. Waterman, *Koninkl. Akad. v. Wetenschap. Wiss.-Naturerk. Afd.* **20**, 548; *zit. n. Jahresb. f. Tierchemie* **41**, 804.

In Wachstums- und Keimungsversuchen an chlorophyllhaltigen Pflanzen konstatierte Knop<sup>1)</sup> eine sehr bemerkbare Wirkung auf die vegetative Tätigkeit der Zelle, solange die Säure frei in der Flüssigkeit vorhanden ist. Sie verliert aber diese Wirkung, sobald sie durch Ammoniak, das sich bei der später folgenden Zersetzung von Eiweißkörpern bildet, zum größeren Teil abgesättigt worden ist.

True und Hankel (l. c. s. bei Phenol) fanden die Grenzwerte für das Wachstum von Lupinenkeimlingen bei der Konzentration von Salicylsäure von 1 : 6400, von Natr. salicyl. 1 : 100 bis 1 : 200, von Methylsalicylat 1 : 1600.

Über die desinfektorische Wirkung der freien Salicylsäure lauten die Angaben je nach den Untersuchungsobjekten und angewandten Methoden recht verschieden<sup>2)</sup>: Die desinfektorische Wirkung der Salicylsäure ist nach Bering doppelt so groß wie die der Carbolsäure. Dagegen besitzt sie nach Samter kaum die Eigenschaft, Bakterien abzutöten; sie hemmt aber, Nährböden im Verhältnis 1 : 1000 zugesetzt, die Entwicklung von Staphylokokken und Milzbrand. Auch Yersin spricht der Salicylsäure hohe Desinfektionswirkung ab, da ihre 0,25proz. Lösung Tuberkelbacillen erst in 6 Stunden vernichtete, während dies 1proz. Carbolsäure schon in einer Minute tat. Orongoff, Winogradoff und Kolesnikoff beobachteten, daß 2,5proz. (?) Salicylsäure Milzbrandbacillen in weniger als 48 Minuten abtöte, 4proz. (?) schon in 2 Minuten.

Auch Christian<sup>3)</sup> konnte gegenüber Staphylokokken und Milchsäurebakterien nur eine starke entwicklungshemmende, aber keine abtötende Wirkung bei 2,5% Gehalt der Nährflüssigkeit nachweisen.

Amöben werden nach Lyons<sup>4)</sup> von Salicylsäure in Konzentrationen von 1 : 500 abgetötet, von 1 : 10000 noch in ihrer Entwicklung gehemmt. Nach Binz<sup>5)</sup> werden die Protozoen eines Heuauflusses auch bei Zusatz einer 1proz. Lösung von Natriumsalicylat regungslos und verändern z. T. ihre Gestalt und platzen.

Auch auf die amöboiden Bewegungen der Leukocyten eines Blutstropfens wirkt das Salz hemmend (Binz).

Die Entdeckung der antiseptischen Wirkung der Salicylsäure durch Kolbe und seine Mitarbeiter hat alsbald zu ausgedehnten Versuchen auf dem Gebiet der äußeren und inneren Antisepsis geführt. Thiersch empfahl Salicylverbände statt der bis dahin üblichen Carbolverbände. Bei der lokalen Behandlung der Diphtherie, bei der Antisepsis des Magen-Darmtractus und der Harnwege wurden von verschiedenen Seiten Erfolge berichtet. Ein nahezu vollständiges Versagen wurde dagegen bei der Bekämpfung putriden Infektionen im Tierversuch (Feser und Friedberger<sup>6)</sup>, Fürbringer) und der Septicämie des Menschen festgestellt. Nur beim akuten Gelenkrheumatismus [Buss<sup>7)</sup>, Stricker<sup>8)</sup>], dessen Erreger noch unbekannt ist, berechneten die allseitig anerkannten ausgezeichneten Heilerfolge, vielleicht eine ätiotrope, d. h. inner-desinfektorische Wirkung anzunehmen, die sowohl nach Aufnahme von Acidum wie von Natrium salicylicum eintritt.

<sup>1)</sup> W. Knop, Journ. f. prakt. Chemie N. F. **10**, 351 (1875).

<sup>2)</sup> Das Folgende ist wörtlich Croners Lehrbuch der Desinfektion, Leipzig 1913, S. 208 entnommen.

<sup>3)</sup> Christian, Hygien. Rundschau **18**, 1321; zit. n. Chem. Zentralbl. **1909**, I, 101.

<sup>4)</sup> R. Lyons, New Orleans Med. and Surg. J. **64**, 881; zit. n. Biochem. Zentralbl. **14**, 687.

<sup>5)</sup> C. Binz, Archiv f. experim. Pathol. u. Pharmacol. **7**, 280 (1877).

<sup>6)</sup> Feser u. Friedberger, Archiv f. Tierheilk. **1**, 221 (1875) u. **2**, 133 (1876).

<sup>7)</sup> E. Buss, Centralbl. f. d. med. Wiss. **1875**, 276 und „Zur antipyretischen Bedeutung der Salicylsäure“. Stuttgart 1876.

<sup>8)</sup> Stricker, Deutsche militärärztl. Zeitschr. **1877**, 1.



**Örtliche Wirkungen auf höhere Tiere.** Auf die äußere Haut des Menschen, Kaninchen oder Rindes gebracht, bewirkt Salicylsäure eine nachweisbare örtliche Reizung, entweder nur Rötung oder auch Schwellung, Lockerung und Abschuppung der Epidermis, ödematöse Durchtränkung der Stachelzellen- und Körnerschicht und entzündliche Reizung der Cutis [Hodara<sup>1)</sup>, Gundorow<sup>2)</sup>, G. Schumacher<sup>3)</sup>]. Salicylsaure Salze, soweit sie nicht auf der Haut eine Umwandlung erleiden (s. u.), machen keine derartigen Veränderungen. Auch Zähne werden in Berührung mit fester Salicylsäure weich [v. Mosengeil und Goltstein<sup>4)</sup>]. Die durchsichtige Schwimmlflosse kleiner Fische wird in einer Lösung von Salicylsäure (0,3 : 400) rasch opak durch Bildung eines weißlichen Belags [Dreser<sup>5)</sup>]. Die Alkalisalze sind ohne Wirkung. Bringt man eine kleine Menge fester Salicylsäure auf die Zunge oder Lippenschleimhaut, so färben sich die Stellen vorübergehend weiß (Kolbe). Daß die Salicylsäure Ätzwirkungen im ganzen Digestionstractus bis zu hämorrhagischen Entzündungen, im Pharynx und Erosionen oder Ulcerationen im Magen hervorrufen kann, geht u. a. aus Beobachtungen von Wolffberg<sup>6)</sup> hervor. Bei einem Kaninchen hat Fürbringer nach einem Salicylsäureklysma Verätzung der Mucosa der unteren Darmabschnitte beobachtet. Das Gefühl des Brennens im Schlund und die Schlingbeschwerden, das Erbrechen nach Einnahme von Salicylsäure sowie das Niesen, Husten selbst mit blutigem Auswurf nach Einatmung von Salicylsäurestaub dürfen wohl auf lokale Ätzwirkung der Säure, die im Magen natürlich auch aus dem Natriumsalz entsteht, bezogen werden. Indessen sind solche weitergehende Ätzwirkungen weder in den klinischen Beobachtungen noch in den Tierversuchen (z. B. von Feser und Friedberger und Buss) regelmäßig festgestellt. Von maßgebender Bedeutung dürfte hier wie bei der Ätzwirkung der Phenole der Füllungszustand des Magens sein.

**Resorption, Ausscheidung, chemisches Verhalten im Organismus.** Von allen Schleimhäuten aus werden Salicylsäure und ihre Salze leicht resorbiert. 20 Minuten nach Eingabe von 1 g Säure per os konnten Feser und Friedberger bei Schafen bereits Salicylsäurereaktion im Harn erhalten. Die Ausscheidung einer einmaligen Dosis von 5 g Natr. salicyl. ist beim Menschen, individuell wechselnd, in 36—60 Stunden vollendet. Die Ausscheidung wird erheblich beschleunigt (24—30 Stunden), wenn der Harn durch Zufuhr von Natr. bicarbon. alkalisch gemacht wird [Ehrmann<sup>7)</sup>]. Damit hängt vielleicht die von Feser und Friedberger gefundene schnellere Ausscheidung und größere Toleranz bei Pflanzenfressern gegenüber Fleischfressern zusammen. Nach subcutaner Injektion von 5 g beim Hunde wird durch Natr. bicarbon. die Dauer der Ausscheidung von 96 auf 48 Stunden herabgesetzt.

Bei subcutaner Injektion wird Natriumsalicylat ebenso schnell resorbiert wie vom Magen aus. Die maximale Konzentration im Blute ist danach nur halb so groß wie nach intramuskulärer Einspritzung, und es ist im Blut nach 10 Stunden nicht mehr nachweisbar, nach intramuskulärer Injektion dagegen erst nach 22 und nach Aufnahme per os nach 32 Stunden [E. Levin<sup>8)</sup>].

<sup>1)</sup> Hodara, Monatshefte f. prakt. Dermatologie **23**; zit. n. Ehinger, Beiträge zur Resorptionsfähigkeit der Haut f. Salicylpräparate. Diss. Gießen 1909.

<sup>2)</sup> Gundorow, Archiv f. Dermatol. u. Syphilis **71**, 17 (1904).

<sup>3)</sup> G. Schumacher, Resorptionsfähigkeit der tierischen Haut f. d. Salicylsäure u. ihr Natriumsalz. Diss. Gießen 1908.

<sup>4)</sup> v. Mosengeil u. Goltstein, Deutsche med. Wochenschr. **1870**, 370.

<sup>5)</sup> H. Dreser, Pflügers Archiv **76**, 316 (1899).

<sup>6)</sup> Wolffberg, Deutsches Archiv f. klin. Med. **15**, Nr. 3 u. 4 (1875).

<sup>7)</sup> R. Ehrmann, Münch. med. Wochenschr. **1907**, 2597.

<sup>8)</sup> E. Levin, Deutsche med. Wochenschr. **1912**, 2412.

Vom Rectum aus werden beim Menschen in 4—5 Stunden 90—92% von 5 g Natr. salicylicum resorbiert [Fiedler<sup>1)</sup>]. Von der intakten Haut wird Salicylsäure sowohl in Salbenform als in spirituöser Lösung aufgenommen (Bourget<sup>2)</sup>, Schumacher l. c., dort Lit.), Salze nur insoweit, als aus ihnen durch die in den oberen Zellschichten herrschende Kohlensäurespannung Salicylsäure frei gemacht wird. Schwenkenbecher<sup>3)</sup> hat dies dadurch erwiesen, daß aus salicylsaurem Lithium nur die Säure, aber kein Lithium resorbiert wird.

Nach Aufnahme von Salicylat per os findet sich bei Hunden die Säure in den verschiedensten Sekreten und Körperflüssigkeiten, im Speichel, in der Galle, im Pankreassaft, in der Synovia, der Perikardial- und Peritonealflüssigkeit [Gaglio<sup>4)</sup>] und im Liquor cerebrospinalis [Livon und Bernard<sup>5)</sup>], ebenso bei intravenöser Injektion [Blanchier und Rochefontaine<sup>6)</sup>]. Bei Menschen [Benicke<sup>7)</sup>, Pauli<sup>8)</sup>], Meerschweinchen (Livon und Bernard) und Ziegen [Stumpf<sup>9)</sup>] ist Übergang in die Milch nachgewiesen, intra partum gereichte Salicylsäure findet man nach einigen Stunden im Harn des Neugeborenen, aber nicht im Fruchtwasser (Benicke). Subcutan oder per rectum gegeben, ist sie auch im Magen des Hundes nachweisbar [Bongers<sup>10)</sup>].

Die Verteilung per os oder subcutan aufgenommener Salicylsäure bei Tieren ist zuerst von Nenckis Schüler Suck verfolgt worden. In allen Organen der 4 Stunden nach Aufnahme von 0,5—1,5 g pro kg getöteten, entbluteten und vom Gefäßsystem aus ausgewaschenen Tiere war Salicylsäure nachweisbar. Filippi (z. T. gemeinsam mit Nesti) betont besonders mit Rücksicht auf die therapeutische Verwendung den Nachweis in der Synovialflüssigkeit, und Vinci gibt an, daß die Sekretionsorgane (Niere, Leber, Magendarmschleimhaut) und das Blut mehr Salicylsäure enthalten als die anderen Organe (Gehirn, Milz, Muskeln). Nach Arnozan und Montel sollen die Leukocyten Natr. salicylicum aufnehmen. Die sorgfältigen, vergleichend colorimetrischen Bestimmungen (Eisenreaktion der isolierten Säure) von Bondi und Jacoby<sup>11)</sup> haben für Kaninchen ergeben, daß das Blut stets den höchsten relativen Gehalt an Salicylsäure besitzt; relativ hoch ist auch der Gehalt der Gelenke, besonders deutlich bei infizierten Tieren. Nach Jacoby<sup>12)</sup> ist die Bindung im Blut eine andere als beim Zusatz zum Serum in vitro. Im ersten Fall ist die Säure bei Ganzsättigung mit Ammonsulfat fällbar, im zweiten nicht. Nach quantitativen Bestimmungen mit einer colorimetrischen Mikromethode von Friederichsen<sup>13)</sup> ist der prozentische Gehalt von Salicylsäure im Serum größer als in den Blutkörperchen, und zwar sowohl für Rinderblut, das mit Natr. salicyl. geschüttelt

<sup>1)</sup> L. Fiedler, Über die rectale Resorbierbarkeit wässriger Natrium salicylicum-Lösung. Inaug.-Diss. Halle 1905.

<sup>2)</sup> Bourget, Therap. Monatshefte **7**, 531 (1893).

<sup>3)</sup> Schwenkenbecher, Engelmanns Archiv f. Physiol. **1904**, 121.

<sup>4)</sup> G. Gaglio, Arch. di farmacol. e terapeut. **6**, fasc. 5 (1898); zit. n. Jahresber. f. Tierchemie **28**, 397.

<sup>5)</sup> Ch. Livon et J. Bernard, Compt. rend. acad. d. Sciences **87**, 218 (1878).

<sup>6)</sup> Blanchier u. Rochefontaine, Gaz. Médic. **1879**, 29; zit. n. Jahresber. f. Tierchemie **9**, 143.

<sup>7)</sup> Benicke, Zeitschr. f. Geburtshilfe **1**, 477 (1876).

<sup>8)</sup> T. Pauli, Über den Übergang der Salicylsäure in die Milch der Wöchnerinnen. Inaug.-Diss. Berlin 1879 (dort Lit.).

<sup>9)</sup> M. Stumpf, Deutsches Archiv f. klin. Med. **30**, 201 (1882).

<sup>10)</sup> P. Bongers, Archiv f. experim. Pathol. u. Pharmacol. **35**, 415 (1895).

<sup>11)</sup> S. Bondi und M. Jacoby, Hofmeisters Beiträge **7**, 514 (1906) (dort Lit.).

<sup>12)</sup> M. Jacoby, Biochem. Zeitschr. **9**, 522 (1908).

<sup>13)</sup> C. Friederichsen, Arch. f. experim. Pathol. u. Pharmacol. **80**, 235 (1917).

war, wie für Kaninchenblut nach Infusion der Lösung in eine Vene im Verhältnis 1,2 : 1.

Bemerkenswert ist, daß nach intravenöser Injektion von Natriumsalicylat bei Menschen schon nach  $\frac{1}{4}$ —1 Stunde keine Salicylsäure im Blutserum durch Ausschütteln mehr nachweisbar ist, während nach Aufnahme per os der Nachweis in Proben gelang, die 40 Minuten bis 14 Stunden nach der Aufnahme entnommen waren [Korff-Petersen<sup>1)</sup>]. Ob die Ausscheidung besonders schnell erfolgt oder eine Zurückhaltung in den Organen stattfindet, ist nicht festgestellt. Die Versuche von Mendel sprechen nicht für eine wesentlich schnellere Ausscheidung.

Mit Rücksicht auf den Unterschied in der antiseptischen Wirkung der freien Salicylsäure und ihrer Salze hat Binz<sup>2)</sup> eine Erklärung dafür zu geben versucht, daß im Blut Salicylsäure frei vorkommen könne. Er zeigte, daß aus 1proz. Lösung von Natriumsalicylat, die an Äther keine Säure abgibt, nach Durchleiten von CO<sub>2</sub> Salicylsäure mit Äther auszuschütteln ist. Wenn auch die Kohlensäurespannung im normalen Blut nicht hinreicht, um in dieser Weise Salicylsäure aus dem Salz frei zu machen, so ist die Spannung im Erstickungsblut (ca. 12%) dazu ausreichend [Köhler<sup>3)</sup>], und noch mehr gilt dies, worauf Binz<sup>4)</sup> besonders hinweist, für die CO<sub>2</sub>-Spannung in entzündeten Geweben (nach Ewald<sup>5)</sup> 17,5%), die zu einer lokalen antiseptischen Wirkung der freigemachten Säure und auch zu einem erleichterten Eindringen in bestimmte Zellen (vgl. die Befunde von Bondi und Jacoby) infolge der Lipoidlöslichkeit führen kann.

Für den physikalisch-chemischen Zustand der Salicylsäure bzw. ihrer Salze im Blut und demgemäß auch für ihre Verteilung und Ausscheidung, die, wie schon Friedberger und Feser beobachteten, bei Fleischessern und Pflanzenfressern verschieden verläuft, kommen zweifellos sowohl die Gleichgewichtszustände zwischen Salicylaten und Carbonaten sowie die zwischen Salicylaten und Phosphaten in Betracht, die Fleischer<sup>6)</sup> dem damaligen Stand der Wissenschaft entsprechend untersucht hat. Zur weiteren Aufklärung dieser Frage wäre eine Neubearbeitung mit den jetzigen physikalisch-chemischen Methoden erwünscht.

Die Ausscheidung<sup>7)</sup> der Salicylsäure im Harn erfolgt z. T. in unveränderter Form, z. T. in Paarung mit Glykokoll in Form der von Bertagnini bereits 1855 entdeckten Salicylursäure  $C_6H_4 \begin{smallmatrix} \diagup OH \\ \diagdown CO \cdot NH \cdot CH_2 \cdot COOH \end{smallmatrix}$  Die Menge

Salicylsäure, die als Salicylursäure ausgeschieden wird, beträgt beim Menschen durchschnittlich mehr als 50%, schwankt aber sowohl beim gleichen Individuum wie bei verschiedenen trotz gleicher äußerer Bedingungen [Baldoni<sup>8)</sup>]. Nach U. Mosso findet eine Zerstörung der Salicylsäure im Tierkörper nicht statt. Er fand 97—106% der eingegebenen Säure unverändert bzw. in gepaarter

<sup>1)</sup> A. Korff-Petersen, Über die Aufnahme der Salicylsäure in das Blut und die Salicylalbuminurie beim Menschen. Inaug.-Diss. Leipzig 1908 (unter M. Jacoby).

<sup>2)</sup> K. Binz, Berliner klin. Wochenschr. **1876**, Nr. 27 u. Archiv f. experim. Pathol. u. Pharmakol. **10**, 147.

<sup>3)</sup> H. Köhler, Centralbl. f. med. Wissensch. **1876**, 553.

<sup>4)</sup> C. Binz, Vorlesungen über Pharmakologie S. 731. Berlin 1884.

<sup>5)</sup> A. Ewald, Archiv f. Anat. u. Physiol. **1876**, 446.

<sup>6)</sup> R. Fleischer, Deutsch. Archiv f. klin. Med. **19**, 59 (1877).

<sup>7)</sup> Literatur bis 1905 s. Heffter, Ergebnisse d. Physiologie **4**, 255 (1905), bis 1908: A. Baldoni, Archiv f. experim. Pathol. u. Pharmakol. Supplementband 1908 (Festschrift für Schmiedeberg).

<sup>8)</sup> A. Baldoni, Archivio di farmacol. **18**, 151 (1914); dort Lit.



Form im Harn von Menschen und Hunden wieder, beim Menschen den überwiegenden Teil als Salicylursäure, beim Hund nicht mit Glykokoll gepaart. Beim Hund scheint ferner ein Teil als Ätherschwefelsäure ausgeschieden zu werden. Wenigstens zeigt sich nach Baumann und Herter und Neuberg<sup>1)</sup> das Verhältnis der gepaarten Schwefelsäure zur ungepaarten im Hundeharn vermehrt, während im Menschen- und Kaninchenharn dies nicht beobachtet wurde. Auch eine Paarung mit Glykuronsäure findet namentlich im Organismus des Hundes, weniger beim Menschen, wahrscheinlich statt, Neuberg konnte eine alte Angabe Byassons<sup>2)</sup> bestätigen, daß der Harn des Hundes nach Fütterung mit Natriumsalicylat alkalische Kupferlösung reduziert. Im Gegensatz zu Byasson findet Neuberg keine Linksdrehung, aber die Farbenreaktionen auf Glykuronsäure sind nach ihm positiv, die reduzierende Substanz ist nicht vergärbbar und dreht die Polarisationssebene nicht. Neuberg verwertet diese Befunde und die direkte Reduktion des Harns für die Annahme einer Ester-Glykuronsäure nach Analogie der Benzoe-Glykuronsäure (s. S. 101), während eine Linksdrehung, wie sie Byasson fand, eher für eine Glykuronsäure mit ätherartiger Bindung am Phenol-Hydroxyl der Salicylsäure sprechen würde. Die Reindarstellung einer gepaarten Glykuronsäure ist Neuberg nicht gelungen. Baldoni glaubte, eine solche Verbindung isoliert zu haben, hat aber später der aus dem Harn dargestellten Substanz eine andere Zusammensetzung, nämlich  $C_{15}H_{14}O_8$  zugeschrieben. Neuberg hat mit ähnlicher Methodik wie Baldoni eine Säure von der gleichen prozentischen Zusammensetzung und fast demselben Schmelzpunkt isoliert, die sich ebenso wie Baldonis Säure mit Eisenchlorid blau färbt. Nach Neuberg handelt es sich wahrscheinlich um die

Hydrochinoncarbonsäure<sup>3)</sup>  $C_6H_3 \begin{matrix} \text{COOH (1)} \\ \text{OH (2)} \\ \text{OH (5)} \end{matrix}$ . Dann würde die Salicylsäure

eine ähnliche Oxydation erleiden wie das Phenol, das z. T. in Hydrochinon im Organismus verwandelt wird. Die Menge, die von der besprochenen Substanz im Harn erscheint, ist eine sehr geringe. Nach Baldoni bildet sie sich reichlicher, wenn gleichzeitig benzoesaures Natron verabreicht wird. Da die Säure auch reduzierende Eigenschaften besitzt, so kann ihre Anwesenheit das Reduktionsvermögen des Harns z. T. erklären (nicht aber die Farbenreaktion mit Orcin usw.), Baldoni hat endlich noch eine Säure aus dem Harn isoliert, der er die theoretisch unmögliche Formel (Gesetz der paaren Atomzahlen!)  $C_{16}H_{16}NO_8$  zuschreibt. Wenn man die zu den Analysen noch leidlich stimmende, theoretisch mögliche Zusammensetzung  $C_{16}H_{15}NO_8$  für die Verbindung annimmt, so erscheint es nach der Darstellungsmethode und den Eigenschaften der Substanz wahrscheinlich, daß Baldoni eine molekulare Verbindung von Salicylursäure ( $C_9H_9O_4N$ ) und Hydrochinoncarbonsäure ( $C_7H_6O_4$ ) unter den Händen gehabt hat.

**Allgemeine Wirkungen.** Ein Frosch, dem 0,5 ccm einer 5proz. Lösung von Natriumsalicylat in den Rückenlymphsack injiziert sind, macht zunächst heftige Sprünge, in den ersten 15 Minuten nimmt die Atemfrequenz zu, in weiteren 15 Minuten tritt Würgen nebst hochgradiger Steigerung der Reflex-

<sup>1)</sup> C. Neuberg, Berliner klin. Wochenschr. 1911, 798.

<sup>2)</sup> H. Byasson, Journ. de thérapeutique 4, 721 (1877); zit. n. Jahresber. f. Tierchemie 7, 237.

<sup>3)</sup> Bei der Berechnung der Formel liegt in der Arbeit ein Druck- oder Rechenfehler vor. Die gefundenen Zahlen sind die gleichen wie die von Baldoni und stimmen nicht scharf auf die Formel  $C_7H_6O_4$ .

erregbarkeit ein, deren Äußerungen schnell zu Ermüdung führen. In weiteren 15 Minuten werden die Atemzüge oberflächlicher, dann seltener und zugleich tiefer, um bald aufzuhören; in diesem Stadium sitzt das Tier regungslos, bleibt, in Rückenlage gebracht, liegen und reagiert nur noch auf starke Reize. Einige Minuten später treten, gleichzeitig an allen Extremitäten, klonische Zuckungen und Flimmern an der Hals-, Bauch- und innern Schenkelseite auf. Das in diesem Stadium freigelegte Herz zeigt den Ventrikel in diastolischem Stillstand, während die Vorhöfe noch von Zeit zu Zeit einige Kontraktionen machen. Muskeln und Nerven antworten noch 15—30 Minuten nach eingetretenem Herzstillstand auf starke faradische Reize mit einmaliger schwacher Zuckung. Bei Dosen von 0,1—0,3 g verlaufen die Erscheinungen heftiger und schneller [Lymas<sup>1)</sup>]. Harras<sup>2)</sup> schildert das Vergiftungsbild nach 0,04 g ähnlich, hebt nur eine eigentümliche tonische Kontraktion der Rumpfmuskulatur hervor, durch die das Kreuzbein mit der oberen Rückenfläche einen nach innen offenen, fast rechten Winkel bildet. Binet<sup>3)</sup> sowohl wie Baglioni<sup>4)</sup> sahen nichts von Konvulsionen. Sicherlich stehen die Lähmungserscheinungen beim Frosch, namentlich nach größeren Dosen, im Vordergrund, und die Beobachtungen von Reflexkrämpfen tetanischen Charakters, die Lyman nach Bepinselung des Frosches beobachtet hat, mögen z. T. mit der stark alkalischen Reaktion seiner unzweckmäßig hergestellten Lösung (Überschuß von Natronlauge) zusammenhängen.

Beim Säugetier treten die Krampferscheinungen nach übereinstimmenden Beobachtungen an Kaninchen (Lymas, Harras), Meerschweinchen und Ratten (Binet), Hunden (Feser und Friedberger) viel mehr hervor. Harras schildert folgende Symptome nach Injektion von 2 g bei einem Kaninchen, dessen Gewicht nicht angegeben ist: Sofort lebhaft Unruhe, fliegende Atem; nach 10 Minuten klonische Krämpfe, so daß das Tier sich mehrfach überschlägt. Puls ca. 200 pro Minute, die Atmung wird allmählich langsamer, mehr und mehr dyspnoisch. In kurzen Zwischenräumen folgen sich die Krampfanfälle. Bei einem matten Gehversuch scheint der rechte Hinterfuß gelähmt. Bald fällt das Tier auf die Seite oder liegt platt auf dem Bauch mit schlaff ausgestreckten Läufen. Die Herzaktion ist jagend, Streckkrämpfe, Zittern der Glieder und des Kopfes, Nystagmus. Nach 125 Minuten Tod unter Streckkrämpfen. Im Vergiftungsbild des Hundes ist das nach subcutaner Injektion von 0,9 g pro 1 kg auftretende 6malige Erbrechen mit gleichzeitigen diarrhoischen Entleerungen hervorzuheben.

Beim Menschen sind von Nebenwirkungen medizinischer Dosen als häufige zu nennen<sup>5)</sup>: Schweiß, Exantheme, Ohrensausen, Schwerhörigkeit, Kopfschmerzen, Übelkeit, Erbrechen und Durchfälle, seltener Halluzinationen, deliriose, selbst maniakalische Zustände, der sog. Salicylsäurerausch, abnorme Temperatursteigerung, die von Quincke<sup>6)</sup> beschriebene Salicylsäuredyspnoe und Nierenstörungen verschiedenen Grades bis zur Hämaturie. Auch vorübergehende Sehstörungen werden beschrieben<sup>7)</sup>. Tödliche Vergiftungen durch sicher reine

<sup>1)</sup> G. A. Lyman, Toxikologische Studien über die Wirkung des salicylsauren Natrons auf den tierischen Organismus. Inaug.-Diss. Erlangen 1876 (unter Rosenthal).

<sup>2)</sup> P. Harras, Arch. internat. de pharmacodyn. **11**, 433 (1903).

<sup>3)</sup> P. Binet, Travaux du lab. d. therap. expér. d l'Univ. de Genève **2**, 170 (1896).

<sup>4)</sup> B. Baglioni, Zeitschr. f. allgem. Physiol. **4**, 344 (1904).

<sup>5)</sup> Lit. s. F. van Ackeren, Charité-Annalen **15**, 252 (1890) u. W. Hesselbach, Untersuchungen über das Salol u. seine Einwirkung auf die Nieren. Inaug.-Diss. Halle 1890 (unter Ackermann).

<sup>6)</sup> Quincke, Berliner klin. Wochenschr. **1882**, 709.

<sup>7)</sup> S. Lewin u. Guillery, Die Wirkungen von Arzneimitteln und Giften auf das Auge. Berlin 1913, II, 832.

Präparate sind beim Menschen nur selten beobachtet [Literatur s. bei Zumbroich<sup>1)</sup>], relativ am häufigsten durch Resorption von der Haut aus. Die beschriebenen Nebenwirkungen stimmen mit den Resultaten der Versuche an Säugetieren gut überein. Dies gilt auch bis zu einem gewissen Grade von den beim Menschen öfter beobachteten Blutungen [Shaw<sup>2)</sup>] namentlich aus der Nase und der Uterusschleimhaut [Wacker<sup>3)</sup>] und in die Blase, die in Sektionsbefunden bei Tieren wie Ekchymosen im Pankreas und auf der Herzoberfläche (Feser und Friedberger) ein Analogon finden. Im übrigen haben die Sektionsbefunde bei vergifteten Tieren, abgesehen von Hyperämie des Gehirns, der Lunge, Leber und Niere sowie den unten zu besprechenden Nierenveränderungen und etwaigen Ätzwirkungen freier Salicylsäure nichts Bemerkenswertes ergeben.

**Wirkungen auf das Blut.** Extra corpus wirkt Salicylsäure auf das Blut nicht anders als andere organische Säuren gleicher Konzentration koagulierend, Blutkörperchen zerstörend und Hämatin bildend [Christian<sup>4)</sup>]. Die Einnahme von 1—4 g Natr. salicyl. ruft nach Denis<sup>5)</sup> eine Abnahme der Zahl der roten und weißen Blutkörperchen hervor. Die relativen Mengen der Lymphocyten und der Eosinophilen nehmen zu, während die relative Menge der Polymorphkernigen abnimmt. Die relative Zahl der Basophilen ist unregelmäßigen Schwankungen unterworfen. — Zuweilen ist Leukocytose beobachtet [Nicolaier und Dohrn<sup>6)</sup>].

**Zentralnervensystem.** Die motorischen Reizerscheinungen, die Lymas beim Frosch nach kleinen Dosen beobachtet hat, dürfen wohl als zentrale Erregung gedeutet werden. Die klonischen Krämpfe bleiben am Bein mit durchschnittenen Nerven aus, nicht aber nach Unterbindung der Gefäße. Größere Dosen wirken alsbald lähmend und töten durch Lähmung des Respirationszentrums.

**Kreislauf.** Kymographionversuche hat zuerst Köhler<sup>7)</sup> angestellt. Diese aber leiden an so vielen technischen Mängeln und führen in bezug auf die tödlichen Dosen zu so merkwürdigen, alleinstehenden Resultaten, daß sie kaum verwertbar sind. Köhler injizierte zunächst stark hypotonische Lösungen freier Salicylsäure 1 : 300 intravenös in Anteilen von 7 ccm bei Kaninchen. Der Blutdruck fiel schnell „wie nach Chloralhydrat“ und hob sich nur vorübergehend beim Eintritt von Erstickungskrämpfen. Das Absinken trat auch nach Durchschneiden beider Depressores, beider Vagi und des Halsmarkes ein und wird deshalb mit einer direkten Wirkung aufs Herz erklärt. Die Einführung großer Mengen der gleichen Lösung in den Magen blieb ohne Erfolg auf den Blutdruck. Intravenöse Injektionen von Natriumsalicylat in gleicher Verdünnung waren bis zur Einfuhr von 0,24 g in 70 Wasser wirkungslos. Größere Mengen konzentrierter Lösungen, wechselnd von 1 : 90 bis 1 : 5, bewirkten bei Kaninchen und Hunden starke Herabsetzung der Pulsfrequenz (die nach Vagusdurchschneidung ausbleibt) und mehr oder weniger beträchtliches Sinken des Blut-

<sup>1)</sup> Zumbroich, Ein tödlich verlaufener Fall von Vergiftung mit Salicylsäure im Kindesalter nach äußerer Anwendung. — Inaug.-Diss. Frankfurt 1918 u. Monatsschr. f. Kinderheilk. **15**, 167 (1918).

<sup>2)</sup> Shaw, The Lancet 1889, 19. Jan.

<sup>3)</sup> Jos. Wacker, Über die Wirkung der Salicylpräparate auf den Uterus. Inaug.-Diss. Würzburg 1888.

<sup>4)</sup> Christian, Hygien. Rundschau **18**, 1321 (1909).

<sup>5)</sup> L. J. H. Denis, Thèse de Lille 1902; zit. n. Jahresber. f. Tierchemie **32**, 175.

<sup>6)</sup> Nicolaier u. Dohrn, Deutsches Archiv f. klin. Med. **93**, 331 (1908).

<sup>7)</sup> H. Köhler, Zentralbl. f. med. Wissensch. **14**, 161 u. 195 (1876).



drucks. Das unerklärlichste Resultat der Köhlerschen Versuche ist, daß Natriumsalicylat, durch einen in den Oesophagus eingebundenen Katheter in den Magen eines Kaninchens (2 kg) gespritzt, schon in einer Dosis von 26 ccm einer Lösung 1 : 30 nach kurzem Anstieg den Blutdruck rapid zum Fallen brachte, die Pulsfrequenz von 244 auf 60 pro Minute erniedrigte und sehr bald Atemstillstand herbeiführte. Nach Köhler würde eine Lösung von Natr. salicyl. 1 : 60 vom Magen aus die gleichen Wirkungen auf Zirkulation und Atmung ausüben wie eine Lösung 1 : 90 bei Injektion in die Vena jugularis.

Für eine ausgesprochene lähmende Wirkung toxischer bzw. letaler Dosen der Salicylate auf das Herz lassen sich die Versuche von Lymas am Frosch verwerten. Der oben beschriebene diastolische Herzstillstand beruht nicht etwa auf Vagusreizung, er kommt auch nach Vagusdurchschneidung und am nikotinisierten Frosch zustande. Auch am ausgeschnittenen Herzen ist durch Einfüllen konzentrierter Lösungen Herzstillstand, durch Einbringen in 5proz. Lösung Verlangsamung auf 3—4 Schläge pro Minute zu erzielen. Bei Fröschen ist weiterhin von Lymas Gefäßerweiterung durch mikroskopische Beobachtung festgestellt (Lymas). Dreser<sup>1)</sup> beobachtete in Durchströmungsversuchen an frisch getöteten Fröschen mit zerstörtem Rückenmark, daß die Gefäße bei Zusatz von Natriumsalicylat zur Durchströmungsflüssigkeit sich nicht verengern, vielmehr „eher eine leichte Tendenz zur Erweiterung besteht“.

Am isolierten Froschherzen, das im Williamsschen Apparat arbeitete, ging bei Zusatz von 0,2% Natriumsalicylat zur Durchströmungsflüssigkeit das Pulsvolum bei gleicher Überlastungshöhe (20 cm) von 7,7 Teilstriichen in der Norm auf 4,4 Teilstriche zurück, die Herzarbeit (Produkt aus Überlastungshöhe  $\times$  Pulsvolum) also von 154 auf 88. Die aus der Lage des Arbeitsmaximums zu berechnende absolute Kraft<sup>2)</sup> des Herzens blieb unverändert (vgl. dazu die Angaben über die Wirkung der kresotinsauren Salze auf das isolierte Froschherz weiter unten (S. 1007).

Friedrichsen<sup>3)</sup> hat die Wirkung auf das Froschherz in situ und das ausgeschnittene Froschherz sowie auf das Kaninchenherz am ganzen Tier und im reduzierten Kreislauf nach Bock - Hering untersucht, indem er gleichzeitig die Konzentrationen des Bluts bzw. der Durchströmungsflüssigkeit an Salicylat mit einer neu ausgearbeiteten Mikromethode kolorimetrisch bestimmte. Er findet, daß nach Straub mit Lockelösung gespeiste Temporariaherzen bei einer Konzentration von 0,02% Natr. salicyl. allmählich Abnahme der Frequenz und der Kontraktionshöhe zeigen, bei 0,05% nach 10—20 Minuten stillstehen. Am Williamsschen Apparat sinkt von 0,02% an die Frequenz und die Herzarbeit (Überdruckhöhe mal der in einer bestimmten Zeit geförderten Nährflüssigkeit), bei 0,04% tritt nach 10 Minuten Herzstillstand ein. Dagegen verursachen bei Durchströmung mit Blut ( $\frac{1}{3}$ )-Kochsalzmischung selbst 0,1% Salicylat keine deutliche Wirkung außer einer geringen vorübergehenden Steigerung der Frequenz und der Herzarbeit, 0,2% bringen das Herz nach  $\frac{1}{2}$  Stunde zum Stillstand. Am lebenden Frosche tritt nach subcutaner oder intravenöser Einspritzung der Herzstillstand erst ein, wenn die Konzentration im Blut 0,4% beträgt, während Herabsetzung der Pulsfrequenz schon nach viel geringeren Mengen eintritt.

<sup>1)</sup> H. Dreser, Pflügers Archiv **76**, 306 (1899).

<sup>2)</sup> S. Dreser, Herzarbeit u. Herzgifte in Arch. f. experim. Pathol. u. Pharmakol. **24**, 221 (1888).

<sup>3)</sup> C. Friedrichsen, Archiv f. experim. Pathol. u. Pharmakol. **80**, 235 (1917).

An Kaninchen wird nach langsamer Infusion einer Natriumsalicylatlösung in die Vena saphena bis zu einer Konzentration von 0,12% im Blut keine toxische Herzwirkung beobachtet. Die Pulsfrequenz bleibt unverändert, der Blutdruck sinkt kaum. Ähnlich verhält sich das nach Bock - Heri ng isolierte Kaninchenherz. Bei etwas höheren Konzentrationen tritt Frequenzabnahme, Sinken des Blutdrucks und schließlich Herzstillstand ein. Nach Eingabe per os trat in einem Versuche der Tod bei einer Konzentration von 0,13% im Blut ein, dagegen konnte eine Konzentration von 0,06—0,08% im Blute bestehen ohne erkennbare Schädigungen des Herzens.

**Atemung.** Nach Injektion von Salicylsäure oder Natriumsalicylat in die Vene oder in den Magen nimmt die Zahl der Atemzüge um die Hälfte und mehr ab, nach Durchschneidung der Vagi ist die Abnahme noch beträchtlicher (Köhler). Der Tod erfolgt beim Warmblüter, wie schon erwähnt, durch Atemlähmung.

**Drüsen.** Starke Schweißsekretion ist beim Menschen ein fast regelmäßiger Erfolg selbst medizinaler Dosen. Die Gallensekretion ist, wie Prévost und Binet<sup>1)</sup> gefunden und viele Nachuntersucher<sup>2)</sup> bestätigt haben, beim Gallenstielhunde nach Salicylaten erhöht.

Die Einwirkung letaler Dosen von Acid. oder Natr. salicylicum auf die Nieren von Kaninchen ist von Hesselbach (l. c.) im Anschluß an einen Salolvergiftungsfall beim Menschen eingehend studiert. Regelmäßig fanden sich bei der mikroskopischen Untersuchung Hyperämie und herdweise Blutungen in die Interstitien und Kanälchen hinein, dagegen nur vereinzelt mäßige Degenerationserscheinungen am Epithel, die, da sie ebenfalls herdweise auftreten, wahrscheinlich im Anschluß an die Hämorrhagien oder die veränderten Zirkulationsverhältnisse sekundär zustande kommen.

Auf das Auftreten von Eiweiß, Zylindern und Zylindroiden (und Calciumoxalat) im Menschenharn nach medizinalen Dosen hat namentlich Lüthje<sup>3)</sup> in neuerer Zeit wieder die Aufmerksamkeit gelenkt. Man darf diese Erscheinungen vielleicht mit Ehrmann (l. c., dort Lit.) in Analogie mit den keratolytischen Wirkungen der Salicylsäure setzen. Frey<sup>4)</sup> fand bei Kaninchen, Hunden und im Selbstversuch, daß die Salicylalbuminurie sich unterdrücken läßt, wenn man bei Tieren durch geeignetes Futter oder durch Zugabe von Natr. bicarbon. für alkalische Reaktion des Harns sorgt, ähnlich wie Ellinger das für die leichteren Stadien der Cantharidinnephritis festgestellt hat. Ehrmann, der die Albuminurie nach Salicylat überhaupt seltener beobachtete, konnte sich von diesem Einfluß der Harnreaktion nicht überzeugen. Glaesgen<sup>5)</sup> dagegen hat ihn ebenfalls gefunden. Bestehen die Freyschen Beobachtungen zu Recht, so weisen sie darauf hin, daß es sich hier in der Tat um eine lokale Reizwirkung der frei gemachten Säure auf die Nierenepithelien handelt, die mit der zuerst angeführten Wirkung großer Dosen auf die Capillaren, den herdweise auftretenden Hämorrhagien nichts zu tun hat. Die Salicylalbuminurie des Menschen kann trotz weiterer Darreichung des Natriumsalicylats verschwinden (Klieneberger und Oxenius, Ehrmann).

**Muskeln.** Eine aus Kaninchenmuskeln nach dem Diffusionsverfahren [v. Fürth<sup>6)</sup>] bereitete Myogenlösung trübt sich auf Zusatz von 5 proz. Natrium-

<sup>1)</sup> J. L. Prévost et P. Binet, *Revue méd. de la Suisse Romande* 1888 und *Compt. rend. Acad. Sciences* **106**, 1690; zit. n. *Jahresber. f. Tierchemie* **18**, 207.

<sup>2)</sup> Lit. s. b. Petrowa, *Zeitschr. f. physiol. Chemie* **74**, 435 (1911).

<sup>3)</sup> Lüthje, *Deutsches Archiv f. klin. Med.* **74**, 163 (1902).

<sup>4)</sup> E. Frey, *Münch. med. Wochenschr.* **1905**, 1326.

<sup>5)</sup> Glaesgen, *Münch. med. Wochenschr.* **1911**, 1125.

<sup>6)</sup> O. v. Fürth, *Archiv f. experim. Pathol. u. Pharmacol.* **36**, 231 (1895).

salicylatlösung sofort und liefert bereits nach 15 Minuten einen sehr reichlichen Niederschlag. Für die Umwandlung von Myosin in Myosinfibrin erweist sich eine solche Lösung weniger wirksam. Die Myogengerinnung wird durch Zusatz von Serumeiweißkörpern, namentlich von Serumglobulin, gehemmt. Nach Durchspülung eines Kaninchenbeins mit 100 ccm der Salicylatlösung von der Arteria femoralis aus tritt keine deutliche Starre ein [v. Fürth<sup>1)</sup>]. Wie andere Substanzen, die das Muskelplasma extra corpus zur Gerinnung bringen, erhöht auch Natriumsalicylat die Arbeitsleistung des Muskels bei völliger Ausschaltung nervöser Einflüsse durch Curare. v. Fürth und Schwarz<sup>2)</sup> reizten an vollständig curaresierten Katzen bei künstlicher Atmung in Urethannarkose einen Gastrocnemius durch maximale Induktionsöffnungsschläge. Die freigelegte, durchschnittene, mit einer Feder versehene Achillessehne schrieb bei wechselnder Belastung die Hubhöhen auf, bei fixiertem Femur. Nach Bestimmung der maximalen Arbeitsleistung, d. h. dem Produkt aus Hubhöhe und Belastung, wurde das Salz (1 g auf 2,2 kg Tier) intravenös injiziert und von neuem die maximale Arbeit bestimmt. Sie stieg um nahezu 40%. Gleichzeitig machte sich eine kräftige antagonistische Wirkung gegenüber dem Lähmungseffekt des Curare auf die motorischen Nervenendapparate geltend.

Auch am curaresierten Froschsartorius rufen verdünnte Natrium- und Kaliumsalicylatlösungen eine vorübergehende Verkürzung, normale und doppelt-normale Lösungen im Gegensatz zu den Befunden am durchspülten Kaninchenbein eine bleibende Muskelstarre hervor [F. B. Hofmann und E. Rossi<sup>3)</sup>].

Die beschriebenen Vorgänge der Muskelverkürzung reversibler und irreversibler Natur dürften nach Ansicht der meisten Autoren mit der Säurebildung im Muskel im Zusammenhang stehen und die Wirkung der Salicylate wie auch bei anderen Funktionen auf eine Einwirkung der freien Salicylsäure auf Eiweißkörper herauskommen.

**Seh- und Hörorgan.** Nach den von Lewin und Guillery (l. c.) angeführten klinischen Beobachtungen kommen beim Menschen öfter nach großen Dosen Natriumsalicylat (8—20 g in 1 bis 1½ Stunden) schwere, langsam eintretende und langsam wieder zurückgehende Sehstörungen vor. Völlige Blindheit wurde öfter beobachtet als unvollständige Amaurose. Auch bei Hunden hat de Schweinitz nach subcutaner Injektion größerer Mengen Abnahme des Sehvermögens, Einengung des Gesichtsfelds mit Gefäßverengung und Bleichwerden des Sehnerven beobachtet.

Viel häufiger sind, wie schon erwähnt, die Störungen des Gehörs, Ohrensausen und Taubheit. Diese Erscheinungen wurden namentlich auf Grund von Tierversuchen Kirchners durch Hyperämie und Blutungen im Gehörorgan, speziell auch im perilymphatischen Gewebe der häutigen Bogengänge und im Ductus cochlearis der Schnecke erklärt und damit zu den übrigen Blutungen (Uterus, Nase s. o.) in Parallele gesetzt. Bald aber wiesen eine Reihe von Autoren, namentlich Alexander und Wittmaack, auf methodische Fehler der Kirchnerschen Untersuchung hin und zeigten einmal, daß die beobachteten Blutungen, auch die in den endolymphatischen Raum, Folgeerscheinungen der Erstickung bzw. agonale Erscheinungen sein können, ferner, daß durch die angewandte Methodik beim Herausnehmen des Gehörorgans aus dem eben getöteten Tiere, dessen Gefäße beim Anschneiden noch bluteten,

<sup>1)</sup> O. v. Fürth, *Archiv f. experim. Pathol. u. Pharmakol.* **37**, 389 (1896).

<sup>2)</sup> O. v. Fürth, u. C. Schwarz *Pflügers Archiv* **129**, 525 (1909).

<sup>3)</sup> F. B. Hofmann u. E. Rossi, *Centralbl. f. Physiol.* **23**, 299 (1909) u. E. Rossi, *Zeitschr. f. Biol.* **56**, 253 (1911).



Blutungen im innern Ohr gefunden werden konnten. Haike<sup>1)</sup> hat dann in sehr sorgfältigen Versuchen an Hunden, Kaninchen und Meerschweinchen, unter Vermeidung der erwähnten Fehlerquellen, festgestellt, daß die gefundenen Blutungen in der Tat — wenn nicht artifiziell entstanden — Wirkungen der agonal eintretenden Krämpfe und Dyspnoe sind, daß sie ausbleiben, wenn man die Tiere vor Eintritt von Krämpfen, Dyspnoe oder Lähmungserscheinungen tötet oder durch künstliche Atmung Erstickungskrämpfe und Dyspnoe vermeidet. Haike untersuchte mikroskopisch bei den in verschiedenen Graden vergifteten Tieren den Stamm des Nervus acusticus mit seinen Ganglien (Ganglion vestibulare und spirale): Die Ganglienzellen zeigten Veränderungen der Färbbarkeit der chromatischen Substanz, ihrer Form und zuletzt ihre vollständige Auflösung. Nur bei den schwersten Giftwirkungen war auch der Kern wesentlich alteriert. Veränderungen fehlen, wenn der Tod nach großen Dosen zu schnell eingetreten ist. Nach kleinen, wiederholten Dosen zeigte sich eine gesteigerte Färbbarkeit der chromatischen Substanz, die mit Nissl als Ausdruck eines erhöhten Reizzustandes der Zelle angesprochen werden kann. Als schwerere Vergiftungserscheinungen wurden Formveränderungen und teilweiser Zerfall der Nissl-Körperchen bei gleichzeitigen Degenerationserscheinungen am Nervenstamm beobachtet. Ein Teil der Zellveränderungen scheint nach Aussetzen des Salicylpräparats (in dem beobachteten Falle war Aspirin verwandt) einer Restitution fähig.

**Stoffwechsel und Wärmehaushalt.** Die Ausscheidung des Gesamtstickstoffes im Harn ist nach größeren Dosen Salicylsäure und Salicylaten um etwa 10—20% gesteigert, wie am Hunde von Wolfsohn unter Jaffe (1876) zuerst festgestellt wurde und von zahlreichen Beobachtern an Menschen und Tieren fast ohne Ausnahme bestätigt wurde<sup>2)</sup>. Die Ausscheidung von Phosphaten und Sulfaten steigt ebenfalls, wenn auch nicht parallel der N-Ausscheidung (Ulrici). Bohr fand, daß die Kurve des ausgeschiedenen (nach Liebig titrierten) Harnstoffs nach einmaliger Fleischmahlzeit beim Hunde durch größere Salicylsäuregaben eine Veränderung erfährt, insofern sich die Ausscheidung mehr gleichförmig auf die nächsten 24 Stunden verteilt und die in früheren Stunden sonst auftretenden Maxima nicht so deutlich hervortreten. Von den stickstoffhaltigen Substanzen im Harn ist die prozentische Steigerung größer bei der Harnsäure als beim Harnstoff. In einem Versuche von Goodbody (1900) am Menschen stieg z. B. der Gesamtstickstoff in 24 Stunden nach 2 g Natr. salicyl. von 21,51 auf 23,85 g, der Harnstoff (nach Mörner-Sjöqwisht bestimmt) von 38,74 auf 43,85 g, die Harnsäure von 0,679 auf 0,929 g, das Ammoniak von 0,119 auf 0,297 g durchschnittlich in 24 Stunden. Die Resorption von Eiweißkörpern und Fett aus der Nahrung wurde durch die Zugabe des Natriumsalicylats nicht beeinflusst. Die vermehrte Ausscheidung endogener Harnsäure durch größere Dosen Salicylate ist durch Versuche von Rockwood und van Epps<sup>3)</sup>, von Fauvel<sup>4)</sup> und Pietrulla<sup>5)</sup> bestätigt worden. Kleinere Dosen (unter 2 g) führen dagegen zu einer verminderten Ausscheidung, und

<sup>1)</sup> H. Haike, Archiv f. Ohrenheilk. **63**, 78 (1904); dort Lit.

<sup>2)</sup> Literatur s. S. Weber, Ergebnisse der Physiologie **3**, 266 (1904), O. Loewi in Noordens Handbuch der Pathologie des Stoffwechsels II, 798. Berlin 1907 u. Hanzlik, The salicylates, Annual Report of the Therapeutic Research Committee of the Council on Pharmacy and Chemistry of the Americ. Med. Association; zit. n. Denis, Jl. of Pharmacol. **7**, 255 (1915).

<sup>3)</sup> E. W. Rockwood and Cl. van Epps, Amer. Journ. of Physiol. **19**, 97 (1907).

<sup>4)</sup> P. Fauvel, Compt. rend. Acad. Sciences **144**, 932 (1907).

<sup>5)</sup> G. Pietrulla, Archiv f. Verdauungskrankh. **19**, 673 (1913).

auf die Vermehrung im Urin nach großen Dosen folgt nach Ulrici<sup>1)</sup>, Fauvel und Pietrulla eine Verminderung, die aber nach Ulrici den Verlust der Versuchsperiode nicht ausgleicht. Die Verminderung der Harnsäureausscheidung nach täglichen Dosen bis zu 2 g hat an zahlreichen Versuchspersonen schon Wiley<sup>2)</sup> gesehen, der im übrigen als Durchschnittsresultat seiner vielen Versuche nur sehr geringe Änderungen im Stoffwechsel, speziell auch keine Vermehrung der Gesamtstickstoffausscheidung, beobachtet. Eine befriedigende Erklärung der Beeinflussung des Purinstoffwechsels durch die Salicylate steht zur Zeit noch aus. Man hat sie mit gleichzeitig auftretender Leukocytose in Zusammenhang gebracht [Heck<sup>3)</sup>]. Doch ist diese keine regelmäßige Begleiterscheinung (Ulrici, Nicolaier und Dohrn l. c.). Ob die von Burian (s. o. S. 983) beobachtete Vermehrung der Xanthinoxydasewirkung zur Erklärung der Harnsäurevermehrung herangezogen werden kann, läßt sich nicht entscheiden.

Am Hunde stellte Pohl<sup>4)</sup> in einem Versuche fest, daß die Allantoinausscheidung nicht gesteigert, die der Harnsäure deutlich vermehrt war.

Die letzten Untersuchungen über die Einwirkung großer Salicylatdosen auf den Stoffwechsel des Menschen von Denis<sup>5)</sup>, der gleichzeitig die Harnsäure und den Nicht-Eiweiß-Stickstoff im Blut sowie Gesamtstickstoff und Harnsäure im Harn bestimmte, führten zu einer neuen Auffassung der Rolle, die die Salicylate im Eiweiß- und Purinstoffwechsel spielen. Bei Patienten mit verschiedenen Krankheiten, die 3 Tage lang in 2stündigen Intervallen bis 8 g Natr. salicyl. oder Aspirin erhielten, fiel durchgehends die Harnsäure im Blut erheblich ab, während sie im Harn anstieg. War der Reststickstoff im Blut etwa auf normaler Höhe, so blieb er nach Salicylat unverändert, war er vorher abnorm hoch, so sank er wie der Harnsäuregehalt des Bluts. Bei nur eintägiger Verabreichung großer Salicylatdosen blieb die Blutharnsäure in einem Fall unverändert, in zwei Fällen sank sie ab, nach kleinen Dosen (3,3 g täglich) war keine Veränderung im Harnsäuregehalt von Blut und Harn festzustellen. Nach Aussetzen der Salicylate scheint die Harnsäuremenge im Blut wieder anzusteigen. Alle diese Beobachtungen sprechen dafür, daß die Salicylate eine verstärkte Ausscheidung durch die Niere für Harnsäure und andere Abbauprodukte bewirken. Denis ist geneigt, in dieser vermehrten Durchlässigkeit der Niere (für unbekannte Toxine) auch eine Erklärung für die therapeutischen Wirkungen der Salicylate zu sehen. Zu den gleichen Resultaten gelangte durch Harnsäurebestimmungen im Blut allein gleichzeitig auch Fine und Chace<sup>6)</sup> und schon vorher auf Grund weniger reichlicher Beobachtungen Frank und Pietrulla<sup>7)</sup>.

Von Einzelbeobachtungen über Beeinflussung der Harnzusammensetzung durch Salicylsäure seien hier noch folgende hervorgehoben: Wolffberg<sup>8)</sup> hat nach großen Gaben wiederholt eine auffallend hohe Indikanausscheidung beobachtet. Diese Befunde verdienen vielleicht im Zusammenhang mit den Beob-

<sup>1)</sup> H. Ulrici, Archiv f. experim. Pathol. u. Pharmakol. **46**, 321 (1901).

<sup>2)</sup> H. W. Wiley, U. S. Department of Agriculture, Bureau of Chemistry Bulletin Nr. 84, Part. II 479—759. Washington 1906.

<sup>3)</sup> W. Heck, Über die Einwirkung der Salicylsäure auf die Harnsäure-Bildung und -Ausscheidung. Inaug.-Diss. Bonn 1896 (dort Lit.).

<sup>4)</sup> J. Pohl, Biochem. Zeitschr. **78**, 211 (1916).

<sup>5)</sup> W. Denis, Journ. of pharmacology **7**, 255 (1915).

<sup>6)</sup> M. S. Fine and A. F. Chase, Journ. of biolog. chem. **21**, 371 (1915).

<sup>7)</sup> E. Frank u. G. Pietrulla, Archiv f. experim. Pathol. u. Pharmakol. **77**, 361 (1914).

<sup>8)</sup> Wolffberg, Deutsches Archiv f. klin. Med. **15**, 408 (1875).

achtungen von Herter nach Einnahme von Benzoesäure (s. S. 977) ein gewisses Interesse. Ferner hat Arnold<sup>1)</sup> einen eigenartigen Harnfarbstoff, den er Nephro-rosein nannte, bei verschiedenen Kranken und Rekonvaleszenten, vorwiegend nach Darreichung von Salicylsäure, und Ehrmann (l. c.) häufiges Auftreten von Uro-rosein beobachtet.

Der Gaswechsel unter dem Einfluß von Salicylsäurepräparaten ist von mehreren Autoren mit wechselnden Resultaten untersucht worden<sup>2)</sup>. Bei normalen Kaninchen fand Singer (1901) nach kleinen Dosen (0,2 und 0,3 g Aspirin) die Sauerstoffaufnahme um 17 bzw. 14% vermindert, nach großen toxischen Dosen (0,9 g Aspirin) um 9% vermehrt. Livon (1880) sah bei Meerschweinchen die Kohlensäureausscheidung, die in der Norm pro Kilo und Stunde 0,603 g betrug, nach 0,02—0,03 g Natr. salicyl. auf 0,338 g sinken, nach 0,25 g auf 1,137 und nach 0,5 g auf 1,317 g in die Höhe gehen. Ähnliche Steigerungen sah er nach relativ großen Dosen bei der Taube und beim Frosch. Henrijean (1887) beobachtete bei normalen Kaninchen nach 2 g Natriumsalicylat eine Vermehrung um 4—5%, bei fiebernden Tieren, denen fauliges Fleischinfus injiziert war, eine Verminderung um etwa 19% nach der gleichen Dosis. Auch Versuche von Livierato (1885) am gesunden und Buß (1878) am fiebernden Menschen sprachen für eine Einschränkung der CO<sub>2</sub>-Produktion unter Salicylsäuredarreichung, während Buß am Gesunden keine Beeinflussung fand.

Versuche am Menschen von Denis und Means<sup>3)</sup> gaben für den Gesamtstoffwechsel folgende Resultate: Bei zwei normalen Männern war nach großen Dosen (6,6 g Natr. salicyl. täglich) die Ausscheidung von Stickstoff, Harnsäure und Phosphaten vermehrt. Bei dem einen, der leichte Vergiftungserscheinungen (Ohrensausen) zeigte, war der tägliche Calorienverbrauch (nach Versuchen im Benedictschen Respirationsapparat) ebenfalls erhöht (im Maximum um 15%), bei dem anderen stieg der Gesamtstoffwechsel nicht an, obwohl die Vermehrung der Stickstoffausscheidung noch größer war. Wie dieser Fall, verhielt sich auch ein leicht septischer Patient hinsichtlich seines Gesamtstoffwechsels und der Ausscheidungen von Stickstoff, Harnsäure und Phosphaten im Harn.

Wechselnd wie die Einwirkungen auf den Stoffwechsel sind auch die auf die Temperatur gesunder und namentlich fiebernder Tiere und Menschen. Fürbringer (l. c.) beobachtete nach mehreren Einzeldosen am Tage von 0,1 g Säure bei Kaninchen, 0,5 bei Hunden und bis zu 2,5 g beim Menschen unter normalen Verhältnissen weder Steigerung noch Abfall der Temperatur, bei Tieren mit künstlich erzeugtem septischen Fieber 9mal erheblichen, 4mal weniger ausgesprochenen, 3mal keinen Temperaturabfall. Die starken Temperatursenkungen, die Köhler bei normalen Kaninchen nach großen Dosen Natriumsalicylat beobachtete, müssen wohl als Kollapstemperaturen gedeutet werden. Bei fiebernden Menschen ist der antipyretische Erfolg der Salicylate ebenfalls kein ganz konstanter (Fürbringer u. a.). Die durch den Wärmestich verursachte Temperaturerhöhung des Kaninchens wird durch Salicylsäure nur wenig gemindert [Gottlieb<sup>4)</sup>]. Dagegen bleibt nach Xanthindarreichung beim Affen auftretendes Fieber aus, wenn gleichzeitig Salicylsäure gegeben wird [Mandel<sup>5)</sup>].

<sup>1)</sup> V. Arnold, Zeitschr. f. physiol. Chemie **61**, 240 (1909).

<sup>2)</sup> Lit. s. bei O. Loewi in v. Noordens Handbuch I. c.

<sup>3)</sup> W. Denis and J. H. Means, Journ. of pharmacol. **8**, 273 (1916).

<sup>4)</sup> R. Gottlieb, Archiv f. experim. Pathol. u. Pharmakol. **26**, 419 (1890).

<sup>5)</sup> A. R. Mandel, Amer. Journ. of physiol. **20**, 439 (1907).



Für ein ausreichendes Verstehen der Wärmeregulierung unter der Einwirkung der Salicylate fehlen noch die nötigen experimentellen Unterlagen. In calorimetrischen Versuchen an gesunden Meerschweinchen führten Gaben von 0,1—0,225 g Natr. salicyl. stets zu einer Steigerung der Wärmeabgabe und meist auch zum Anwachsen der Wärmeproduktion, die Temperatur blieb meist wenig verändert; nur einmal, als die Temperatur merklich sank, ging die Wärmeproduktion unter die Norm herunter. Bei der größten angewandten Dosis stieg die Wärmebildung im Verhältnis 100 : 181, die Wärmeabgabe nur auf 159% und die Temperatur von 38,4 auf 41,4° [Stühlinger<sup>1)</sup>]. Hier war wohl die Wärmeregulation durch die starke Steigerung der Verbrennungen infolge der Vergiftung durchbrochen [Isenschmid<sup>2)</sup>].

Werden die Wärmeregulierungszentren ausgeschaltet durch Durchtrennung des medianen Hirnstammes oder Halsmarkdurchschneidung, so zeigen die operierten Kaninchen durchgehends erhebliche Temperatursteigerung um 0,45° bis 3,25° bei Dosen von 0,11—0,5 g pro kg. Da die Temperatursteigerungen der nicht regulierenden Tiere auch ohne Steigerung des Muskeltonus, spontaner Bewegungen (nach Halsmarkdurchschneidung) und Steigerung der Atemfrequenz auftreten, und für eine Beschränkung der Wärmeabgabe kein Anhaltspunkt vorliegt, so schließt Isenschmid aus seinen Versuchen, daß die Salicylsäure bei Kaninchen ohne Wärmeregulation die Gesamtsumme der Verbrennungen immer, auch in kleineren Dosen, erheblich steigert, und zwar unabhängig von einer etwa auftretenden Steigerung der Motilität.

**Toxische und letale Dosen.** Bei Fröschen, deren Gewicht nicht angegeben ist, erfolgte Tod durch Herzstillstand nach Dosen von 0,025—0,03 g (Natriumsalz, subcutan) in etwa 30 Minuten (L y m a s), nach 0,04 g in 80 Minuten [Harras, Bochefontaine und Charbert<sup>3)</sup>] geben 5—6 cg als letale Gabe an. Bei Kaninchen scheint die tödliche Dosis pro kg zwischen 1,2 und 1,68 g zu liegen. Nach Haike werden einmalige Tagesdosen von je 1 g 8 Tage lang ohne baldigen tödlichen Ausgang ertragen. 1,2 g erzeugen heftige Dyspnoe, aber es tritt Erholung ein, 1,6 g töten in etwa 3 Stunden. 1,1 g Salicylsäure per os als Schüttelmixtur töten in weniger als 24 Stunden (Hesselbach). Vinci<sup>4)</sup> fand 1,6 g per os, 1,2 g subcutan tödlich pro kg Kaninchen. Für Meerschweinchen ist die Dosis minima letalis des Natriumsalzes bei intraperitonealer Injektion 0,9 g pro kg (Chassevant und Garnier). Ein Schaf von 30 kg ertrug am ersten Tage 30 g, am zweiten Tage 35 g Natriumsalicylat per os ohne bemerkenswerte Störungen (Feser und Friedberger).

Hunde sind gegen Salicylate empfindlicher: 0,58 g pro kg subcutan riefen starke Vergiftungserscheinungen (Erbrechen und Dyspnoe) hervor, die nach 6 Stunden vorübergingen, 0,94 g töteten in 45 Minuten (Feser und Friedberger). Nach Vinci sind die letalen Dosen pro kg Hund noch geringer: 0,45—0,5 g per os, 0,35—0,40 g subcutan.

Für den Menschen lassen sich sichere Angaben über toxisch wirkende Dosen nicht machen, noch weniger über sicher letale. Nach Goodhart Abelin und Seiler (zit. nach Friedrichsen) sind Todesfälle schon nach 3—6 g bei Erwachsenen und 0,7 g Natr. salicyl. bei Kindern beobachtet worden.

**Chronische Vergiftung.** Ob eine dauernde Verabreichung kleiner Dosen von Natrium salicylicum schädigend auf die Gesundheit wirkt, läßt sich bisher

<sup>1)</sup> Stühlinger, Archiv f. experim. Pathol. u. Pharmakol. **43**, 184 (1906).

<sup>2)</sup> R. Isenschmid, Archiv f. experim. Pathol. u. Pharmakol. **75**, 10 (1914).

<sup>3)</sup> Bochefontaine u. Charbert, Compt. rend. Soc. Biol. (1884), 414.

<sup>4)</sup> Zit. n. Friedrichsen, Archiv f. experim. Pathol. u. Pharmakol. **80**, 235 (1917).

nicht mit Sicherheit angeben. Lehmann<sup>1)</sup> beobachtete an 2 Männern, die 3 Monate lang täglich 0,5 g der Säure in Bier zu sich nahmen, keine Störung der Gesundheit. Die eingehenden Stoffwechselversuche von Wiley, in denen im ganzen 12 Versuchspersonen im Lauf eines Monats je etwa 30 (bzw. 20) g. in Tagesdosen von 0,21—2 g steigend, aufnahmen, geben m. E. für eine Gesundheitsschädigung keinen sicheren Anhalt, wenn auch Wiley selbst zu dem Schlusse kommt, daß „die Substanz, in kleinen Quanten zur Nahrung zugesetzt, einen abschwächenden und schädlichen Einfluß auf die Verdauung, die Gesundheit und die allgemeine Stoffwechsellätigkeit ausübt“. In erster Linie müßte man an eine schädliche Wirkung auf die Nieren — wenigstens bei saurer Reaktion des Harns — denken. Gesetzlich ist die Verwendung der Salicylsäure als Konservierungsmittel in mehreren Staaten, so auch in Deutschland, verboten.

### 3. Salicylsäurederivate.

Die pharmazeutisch-chemische Technik hat eine Unzahl von Salicylsäurederivaten dargestellt, die mit mehr oder weniger Erfolg therapeutisch als Ersatzmittel für die Säure und ihre Salze verwendet worden sind. Nur einige davon haben eine eingehendere pharmakologische Prüfung erfahren. Ich verweise deshalb auf die ausführliche Aufzählung dieser Körper und ihrer Darstellungsmethoden in Fränkels „Arzneimittelsynthese“ 3. Aufl. (1912), S. 530 bis 552 und bespreche hier nur die besser untersuchten Salicylsäureester (Salole) und die Acetylsalicylsäure (Aspirin).

#### A. Salicylsäureester $C_6H_4 \begin{smallmatrix} \diagup OH \\ \diagdown COOR \end{smallmatrix}$

Die prinzipiellen Unterschiede in der Wirkung der Ester gegenüber der Säure und ihren Salzen bestehen darin, daß sie erst gespalten werden müssen, um die typische Salicylsäurewirkung zu entfalten. Sie haben nicht den unangenehmen Geschmack der Säure und des Natriumsalzes. Die Spaltung erfolgt im Magen nicht oder nur in minimalem Grade. Deshalb fallen die reizenden Wirkungen auf die Magenschleimhaut und die dadurch bedingten Magenbeschwerden ganz oder fast völlig weg.

Von der Geschwindigkeit der Spaltung im Darm oder, falls ein Teil der Ester ungespalten resorbiert wird, in den Organen, wird der Grad der Salicylsäurewirkung abhängen. Durch eine langsam vor sich gehende Spaltung kann die Resorption der abgespaltenen Salicylsäure zeitlich so verändert werden, daß die Wirkungsschwelle im Organismus nicht erreicht wird. Daneben kann die ungespaltene Substanz noch eine besondere pharmakologische Wirkung entfalten, die aber bisher bei keinem Ester mit Sicherheit festgestellt zu sein scheint. Ist die mit der Salicylsäure im Ester verbundene Alkohol- oder Phenolkomponente ihrerseits eine pharmakologisch wirkende Substanz, so wird natürlich auch diese nach der Spaltung ihren Effekt geltend machen.

Durch eine unvollständige Resorption kann der ungespaltene Ester in die unteren Darmpartien gelangen und dort die ihm etwa zukommende antiseptische Wirkung ausüben.

Als lipidlösliche Substanzen dringen die Ester, soweit dies bisher untersucht ist [Dreser<sup>2)</sup>, Impens<sup>3)</sup>, Ehinger<sup>4)</sup>], direkt in die Haut, ohne eine

<sup>1)</sup> K. B. Lehmann, Archiv f. Hyg. **5**, 483 (1886).

<sup>2)</sup> Dreser, Therap. Monatshefte **17**, 131 (1903).

<sup>3)</sup> E. Impens, Pflügers Archiv **120**, 1 (1907).

<sup>4)</sup> J. Ehinger, Beiträge zur Resorptionsfähigkeit der tierischen Haut für Salicylpräparate. Inaug.-Diss. Gießen 1909 (Lit.).

lokale reizende Wirkung ausüben zu müssen. Sie müssen aber, um weiter im Körper verbreitet zu werden, und nicht von den viel Fett enthaltenden Zellen der Haut und vom subcutanen Fettgewebe festgehalten zu werden, auch genügend leicht aus ölgiger Lösung in wässrige Flüssigkeiten übergehen (Dreser, Impens), wofür auch die Spaltbarkeit in schwach alkalischen Medien von Bedeutung ist. Es handelt sich also bei der Beurteilung der Ester im wesentlichen um die Feststellung ihrer physikalisch-chemischen Eigenschaften mit Rücksicht auf die Resorption, ihre Spaltbarkeit in vitro und im Tierkörper, ihrer Ausscheidung und ihrer antiseptischen Wirkung.

Salicylsäuremethylester  $\text{C}_6\text{H}_4\begin{smallmatrix} \text{OH} \\ \diagup \\ \text{COOCH}_3 \end{smallmatrix}$  Der Methylester ist eine angenehm gewürzig riechende Flüssigkeit vom Siedepunkt  $223^\circ$ . Er ist frei oder als Glykosid in zahlreichen ätherischen Ölen vorhanden und bildet den Hauptbestandteil des Öls von *Gaultheria procumbens* (Wintergrünöl). Er ist in Wasser nur im Verhältnis 0,074:100, in Öl leicht löslich. Verteilungskoeffizient nach Impens 1380.

Spaltung und Ausscheidung. Nach einem Versuch von Baas<sup>1)</sup> scheidet der Hund nach Fütterung von 5 bzw. 10 g des Esters etwa 24% in Form abgespaltener Salicylsäure bzw. Salicylursäure aus. Ein Teil wird als Methylsalicylsterschwefelsäure ausgeschieden, ein anderer geht — ob gespalten oder ungespalten, wird nicht angegeben — mit den Faeces ab.

Bei Einreibung in die Haut (des Menschen) erscheinen im Harn 9,4% gespalten (Impens).

Antiseptische Wirkung wurde dem Ester von Kolbe abgesprochen, während Buchholtz<sup>2)</sup> die entwicklungshemmende Wirkung des emulgierten Esters auf Bakterien stärker fand als die gleich konzentrierter Salicylsäure. Bei geeigneter Versuchsanordnung (Lösung in dioxystearinsäurem Kali) werden Staphylokokken in 45 Minuten durch 1proz. Lösung abgetötet [Laubenheimer<sup>3)</sup>].

Feuchte Samenkörner von Gartenkresse keimen in einer mit Methylsalicylat gesättigten Atmosphäre nicht, und die Keimpflanzen entwickeln sich in ihr nicht weiter. Trockene Samen verlieren durch monatelangen Aufenthalt in solcher Atmosphäre nicht die Fähigkeit, später zu keimen [Rabuteau<sup>4)</sup>].

Als Läusevertilgungsmittel ist der Ester von Blau<sup>5)</sup> empfohlen worden.

Bringt man Ellritzen (*Phoxinus laevis*) in eine 0,003proz. Lösung des Esters, so geraten sie in 5 Minuten in einen narkoseartigen Zustand, bei dem die Fische auf die Seite fallen (Dreser).

Bei Einreibung in die Haut bildet sich im Laufe der nächsten Stunden aktive Hyperämie aus. Am Kaninchenohr läßt sich höhere Temperatur und vermehrte Wasserverdunstung nachweisen (Dreser).

Eine lokal anästhesierende Wirkung durch Bestreichen der Schwimmhäute und Zehen mit dem Öl hat Dreser an der Froschpfote nachgewiesen, nachdem schon früher Rabuteau festgestellt hatte, daß die Tiere in einer Methylsalicylatatmosphäre gegen sensible Reize unempfindlich werden bei völliger Erhaltung der Motilität.

<sup>1)</sup> H. K. L. Baas, Zeitschr. f. physiol. Chemie **14**, 416 (1890).

<sup>2)</sup> L. Buchholtz, Über das Verhalten der Bakterien zu einigen Antiseptics. Inaug.-Diss. Dorpat 1876.

<sup>3)</sup> K. Laubenheimer, Phenol und seine Derivate als Desinfektionsmittel 1909, S. 77.

<sup>4)</sup> Rabuteau, Mém. d. l. Soc. d. Biol. **1885**, 95.

<sup>5)</sup> H. Blau, Zeitschr. Allg. Österr. Apoth.-Verein **53**, 173 (1915); zit. n. Chem. Zentralblatt **1915**, II, 481.



Die resorptiven Wirkungen gleichen denen des Äthylesters (s. u.) qualitativ, nur ist der Methylester schon in kleineren Dosen wirksam.

Die Dosis letalis minima für Meerschweinchen per os beträgt 0,7 g pro kg [Houghton<sup>1</sup>].

Wesentlich höher gibt Leone<sup>2</sup>) die giftigen Dosen an: bei Hunden innerlich zu 2,05—2,15 g, subcutan ebenso, bei Kaninchen innerlich 2,75—2,85 g, subcutan 4,25—4,35 g, bei Meerschweinchen subcutan 2,70—2,75 g pro kg. Die Ausscheidung beginnt bei Kaninchen etwas später als bei Hunden, ist aber bei ihnen in 3—4 Tagen, bei Meerschweinchen in 2—3 Tagen, bei Hunden erst nach 6 bis 8 Tagen vollendet. Ob der Ester als solcher oder gespalten ausgeschieden wird, ist von Leone nicht entschieden. Rabuteau fand nach subcutaner Injektion reichliche Mengen des Esters in der Ausatemungsluft bzw. den Hautausdünstungen von Meerschweinchen und nur Spuren von Salicylsäure im Harn, die indessen nicht sicher identifiziert wurden.

Histologisch fand Leone starke Hyperämie aller Organe, besonders des Gehirns und der Brustorgane, auch Hämorrhagien und terminales Ödem. Die roten Blutkörperchen erleiden weitgehende Veränderungen, sie färben sich mit Anilinfarben nur langsam und unvollkommen.

Der Salicylsäuremethylester besitzt nach Leones<sup>3</sup>) Versuchen an einem Gallenfistelhunde cholagoge Wirkung, die bei hohen Gaben (1 g) 2 Tage andauern kann. Die Trockensubstanz und Asche der Galle ist prozentual vermindert, absolut vermehrt. Viscosität und Oberflächenspannung sind erheblich vermindert, osmotischer Druck und Leitfähigkeit gesteigert. In der Galle läßt sich das Salicylat nach Verfütterung stets, nach subcutaner Einspritzung nur bei Anwendung von 1 g am gleichen Tage, nachweisen.

Für den Salicylsäureäthylester gilt hinsichtlich der chemischen Eigenschaften und des Verhaltens im Körper fast das Gleiche wie für den Methylester. Die Spaltung wurde in einem Versuch am Hunde zu 21,2% festgestellt, und ein Teil wurde in den Faeces gefunden (Baas). Bei Menschen fand dagegen mit genauerer Methodik Bondzynski<sup>4</sup>) von etwa 3 g 91,3% gespalten im Urin wieder, während in den Faeces nichts nachgewiesen wurde.

Wirkung auf Mikroorganismen. In Bouillon, die mit dem Ester gesättigt ist, ist das Wachstum von *Bac. pyocyaneus* gehemmt, wird aber nicht unterdrückt (Houghton).

Die pharmakologischen Wirkungen sind von Houghton z. T. an Meerschweinchen, hauptsächlich an Hunden mit folgenden Resultaten geprüft:

Lokale Wirkung auf Haut und Schleimhäute fehlt fast ganz bis auf ein Gefühl des Brennens auf den Lippen. Auch bei subcutaner Injektion wirkt es kaum reizend.

Die Dosis minima letalis ist für Meerschweinchen 1,5 g pro kg per os, 1,4 g subcutan.

Resorptive Wirkungen. Große Dosen (etwa 1 g pro kg) bewirken, bei Hunden mehrere Tage hintereinander gegeben, leichte Symptome von Reizung des Magens, Erbrechen, Verlust des Appetits und Tod durch Inanition.

<sup>1</sup>) E. M. Houghton, Amer. journ. of physiol. **13**, 331 (1905).

<sup>2</sup>) G. Leone, Archivio d. Farmacol. speriment. **22**, 327 (1916); zit. n. Chem. Zentralbl. **1917**, I, 424.

<sup>3</sup>) J. Leone, Archivio d. Farmacol. speriment. **22**, 377 u. 385; zit. n. Chem. Zentralblatt **1917**, I, 425.

<sup>4</sup>) St. Bondzynski, Archiv f. experim. Pathol. u. Pharmacol. **38**, 88 (1896).

Bei dieser Darreichung beobachtet man in den ersten Stunden einen geringen Anstieg der Temperatur, die bald zur Norm zurückkehrt. Die Pulsfrequenz ist anfangs vermindert — wahrscheinlich infolge Vagusreizung —, dann beschleunigt. Die Respiration ist ebenfalls in der ersten Stunde verlangsamt, nimmt aber dann — wohl durch Reizung des Respirationszentrums — bis über die Norm zu.

Die speziellen Versuche mit Aufnahme von Kymographion-, myokardiographischen und Atmungskurven an anästhetisch gemachten Hunden, denen der Ester in 10proz. Lösung mit 50% Alkohol und 40% Wasser intravenös injiziert wurde, ergeben im Vergleich mit der entsprechenden Menge 50proz. Alkohols, daß große Dosen den Blutdruck erniedrigen, die Atmung beschleunigen und beim Herzen die Neigung zu diastolischer Stellung hervorgerufen. Bei rascher Injektion großer Dosen kommt es zum Tod durch Atemlähmung oder bei Unterhaltung künstlicher Respiration zu Herzstillstand in Diastole infolge direkter Wirkung auf den Herzmuskel.

Bei Einatmung von Dämpfen des Esters konnte Houghton ebenso wenig wie von der Haut aus Resorption nachweisen. Nach den gründlicheren Untersuchungen über die percutane Resorption von Impens mit dem hierfür wohl ungünstigeren Amylester dürfte indessen eine geringe Resorption des Äthylesters auch anzunehmen sein.

Der Amylester (Ulmaren) ist im Reagenzglas durch Alkali schwer spaltbar (0,27% in 1 Stunde), nur 2,6% findet sich nach percutaner Resorption im Harn gespalten (Impens). Sein Teilungskoeffizient (Öl:Wasser) ist 25 600 (Impens), womit die schlechte Weiterverbreitung nach Aufnahme in die Haut erklärt wird.

Der Methoxymethylester der Salicylsäure  $\text{C}_6\text{H}_4 \begin{smallmatrix} \text{OH} \\ \diagup \\ \text{COOCH}_2 \cdot \text{O} \cdot \text{CH}_3 \end{smallmatrix}$ , das Mesotan, das durch Einwirkung von Formaldehyd, Methylalkohol und Salzsäure auf Natriumsalicylat gebildet wird, ist eine gelbliche Flüssigkeit von schwachem Geruch, die unter 42 mm Druck bei 162° siedet. Seine Löslichkeit in Wasser beträgt 0,091%, der Teilungskoeffizient ist 1095. Es wird leicht gespalten. Schon Wasser allein bewirkt bei kurzem Stehen eine geringe Spaltung unter Freiwerden von Salicylsäure und Formaldehyd (Dreser). Nach 20 Minuten sind 58,2% gespalten (Impens).

Unzersetztes Mesotan wird von der Haut resorbiert und erscheint zu 8% gespalten im Urin, von dem die Haut stärker reizenden zersetzten Mesotan erscheinen ca. 24%. Gesättigte Mesotanlösung hemmt die Gärwirkung von Hefe beträchtlich (Dreser).

Am Kaninchenohr bewirkt es wie der Methylester „aktive Hyperämie“ und im Anschluß daran eine ödematöse Schwellung, die zu starker, plethysmographisch nachweisbarer Volumzunahme des Ohres führt. Doch zeigt diese Wirkung der Ester nur, wenn er sich in längerer Berührung mit dem feuchten Gewebe schon teilweise zersetzt hat (Impens). Durch Vermischen mit Olivenöl kann die lokale Wirkung herabgesetzt werden, bei Verwendung gleicher Teile Mesotan und Öl ist keine Volumzunahme mehr nachweisbar.

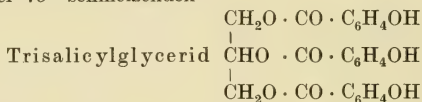
Die narkotische Wirkung auf Fische ist bei Anwendung frischer Lösung ungefähr halb so stark wie die des Methylesters, d. h. es bedarf der doppelten Konzentration, um Ellritzen in 2 Minuten zu narkotisieren. Läßt man die wässrige Lösung einige Stunden stehen, so erweist sie sich auch bei mehrstündiger Einwirkung auf Fische als wirkungslos. Auch die lokal anästhesierende Wirkung des Methylesters kommt dem Mesotan zu (Dreser).

Das Glykolmonosalicylat  $C_6H_4 \begin{smallmatrix} \text{OH} \\ \diagup \\ \text{CO} \end{smallmatrix} \cdot OCH_2-CH_2OH$ , das Spirosal, ist ein aus Natriumsalicylat und Äthylenchlorhydrin dargestellter, fester Körper vom Schmelzpunkt  $37^\circ$ , vom Siedepunkt  $169-170^\circ$  bei 12 mm Druck. Es ist geruchlos, löst sich in Wasser zu 0,968%, hat den Teilungskoeffizienten 16,5 und wird durch Alkali beträchtlich gespalten (4,7% in einer Stunde). Demgemäß ist die percutane Resorption eine gute. Vom unverdünnten Spirosal werden 15,9%, vom mit gleichen Teilen Spiritusvorlauf verdünnten ca. 20% gespalten im Harn ausgeschieden.

Es reizt die Haut nicht (Impens) und wirkt schmerzstillend.

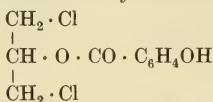
Das Glykoldisalicylat  $HO \cdot C_6H_4 \cdot CO \cdot OCH_2$ , das aus Äthylenbromid  $HO \cdot C_6H_4 \cdot CO \cdot OCH_2$  und Kaliumsalicylat durch Erhitzen im Rohr erhalten wird, bildet Krystalle vom Schmelzpunkt  $83^\circ$ , die in Wasser fast unlöslich sind. Im Versuch am Menschen erschienen von 2,4 g 47,6% gespalten im Harn. Im Kot waren 19,5%, in einem anderen Versuch 27,4% vorhanden.

Von dem bei  $79^\circ$  schmelzenden



erschieden nur 8,7% gespalten im Harn, 86,7% unverändert im Kot. Eine Abschwächung des fäkalen Geruchs ließ eine leichte Desinfektion des Darmkanals vermuten.

Dagegen wird wiederum der Salicylsäuredichlorhydrinester



vom Schmelzpunkt  $45^\circ$  leicht gespalten und resorbiert. Im Harn wurden 92,7% gespalten gefunden, im Kot 11,2% (Bondzynski). Distearylsalicylglycerid wird fast vollständig resorbiert [Humnicki<sup>1)</sup>].

#### Phenolester (Salole).

Die Phenolester werden durch Zusammenschmelzen molekularer Mengen von Salicylsäure und dem ein- oder mehrwertigen Phenol und durch Erwärmen der Mischung mit Phosphoroxychlorid auf  $120-130^\circ$  gewonnen. Sie sind krystallinische Verbindungen: der Phenolester (Salol) schmilzt bei  $43^\circ$ , der  $\alpha$ -Naphtholester (Alphol) bei  $83^\circ$  und der  $\beta$ -Naphtholester (Betol) bei  $95^\circ$  [Nencki und v. Heyden<sup>2)</sup>].

Dem Salol kommt eine entwicklungshemmende Wirkung auf Bakterien zu. Sie erklärt sich durch seine Spaltbarkeit in schwach alkalischen Lösungen, die namentlich intensiv wird bei Zusatz von Gewebsbestandteilen [Sahli<sup>3)</sup>, Willenz<sup>4)</sup>]. 0,2proz. Soda spaltet in 24 Stunden nur 5,7% Salol, bei

<sup>1)</sup> V. Humnicki, Inaug.-Diss. Freiburg (Schweiz); zit. n. Chem. Zentralbl. **1899**, I, 369.

<sup>2)</sup> M. Nencki u. F. v. Heyden, D. R. P. Nr. 38 973 vom 23. IV. 1886 in M. Nencki, Opera omnia II, 65.

<sup>3)</sup> H. Sahli, Therap. Monatshefte **1**, 333 (1887).

<sup>4)</sup> G. Willenz, Gazeta lekarska **1887**, Nr. 48 u. 49; zit. n. Jahresber. f. Tierchemie **17**, 83.



Zusatz von Pankreas, Leber, Darmschleimhaut oder Muskel werden dagegen 24—25% gespalten. Schwache Säuren oder Pepsinsalzsäure spalten nicht, die genannten Gewebe, auch Magenschleimhaut in schwach essigsaurer Lösung, dagegen hydrolysieren 5—6 $\frac{1}{2}$ %, Pankreas sogar 16,3% (Nencki<sup>1</sup>), Wille n<sup>2</sup>). Durch Bakterien selbst tritt ebenfalls eine Spaltung ein (Sahli).

Die Spaltung und Resorption im Organismus ist von Baas in Selbstversuchen mit 5 und 8 g Salol verfolgt. Er berechnet aus den im Harn erschienenen Phenolmengen, die wiederum aus der Vermehrung der gepaarten Schwefelsäure errechnet werden, eine Spaltung von 96 bzw. 44%. In den Faeces ließ sich nichts nachweisen.

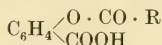
Wie die antiseptische Wirkung, so erklärt sich auch die pharmakologische Wirkung im Tierkörper und beim Menschen befriedigend aus den freiwerdenden Komponenten. Daß die Wirkung eine geringere ist als die Komponenten sie, einzeln zu gleicher Zeit gegeben, entfalten würden, wenn man selbst nur die Resorption eines Teils der Berechnung zugrunde legt, ist bei der relativ langsamen Resorption begreiflich.

Die jeweilige Konzentration der beiden Spaltungsprodukte im Blut und in den Organen dürfte dadurch nicht die gleiche Höhe erreichen wie bei ihrer direkten Einfuhr. Diesem aus der Wirksamkeit beim Menschen (Sahli) und Kaninchen (Hesselbach) gezogenen Schlusse muß indessen entgegengehalten werden, daß Kumagawa<sup>3</sup>) einen 27,5 kg schweren Hund nach 27 g Salol in 9 Tagen, d. h. nach 0,1 g pro kg und Tag, verlor.

In dem Vergiftungsbild treten die Wirkungen des Phenols — namentlich auf die Nieren — stärker hervor als die der Salicylsäure (Kobert, Hesselbach l. c. dort Lit.).

Die übrigen Salole unterscheiden sich von dem Pholester hauptsächlich durch den Grad der Spaltung und Resorption. Die Chlorphenol- und Naphthol-ester werden ebenfalls gespalten resorbiert [Karpow (l. c.), Lesnik<sup>3</sup>)], das Alpol weniger als das Betol [Kobert<sup>4</sup>), Baldoni<sup>5</sup>)], der Resorcinester kaum [Nencki<sup>6</sup>)].

### B. Acylierte Salicylsäuren.



Durch Erhitzen der Salicylsäure oder ihrer Salze mit Säurechloriden oder Säureanhydriden mit oder ohne Kondensationsmittel erhält man acylierte Salicylsäuren von der oben angegebenen allgemeinen Formel (Näheres s. bei Fränkel, Arzneimittelsynthese), deren bestuntersuchter Vertreter die Acetylsalicylsäure  $\text{C}_6\text{H}_4 \begin{array}{l} \diagup \text{O} \cdot \text{COCH}_3 \\ \diagdown \text{COOH} \end{array}$ , das Aspirin, ist.

### Aspirin.

Die bei 132° schmelzende Säure ist in kaltem Wasser wenig, in Wasser von 37° zu 1% löslich, in Alkohol, Äther und Benzol leicht löslich. Sie färbt sich

<sup>1</sup>) M. Nencki, *Gazeta lekarska* **1**, 417 (1887).

<sup>2</sup>) M. Kumagawa, *Virchows Archiv* **113**, 134 (1888).

<sup>3</sup>) M. Lesnik, *Archiv f. experim. Pathol. u. Pharmacol.* **24**, 167 (1887)

<sup>4</sup>) R. Kobert, *Therap. Monatshefte* **2**, 220 (1888).

<sup>5</sup>) A. Baldoni, *Archivio di farmacologia* **1** (1902); zit. n. Jahresber. f. Tierchemie **32**, 127.

<sup>6</sup>) M. Nencki, *Archiv f. experim. Pathol. u. Pharmacol.* **20**, 367 (1885).

nicht mit Eisenchlorid, bildet vielmehr bis zu einer Verdünnung 1 : 400 ein schwer lösliches isabellfarbenes Eisensalz. Das Natriumsalz (Hydropyrin) und das Lithiumsalz (Hydropyrin L. und Hydropyrin Grifa) sind leicht wasserlöslich, aber auch sehr leicht zersetzlich, weniger zersetzlich ist das ebenfalls leicht lösliche Calciumsalz (Kalmopyrin). Das Natriumsalz hat schwach gärungshemmende Wirkung. Die durch *Bact. coli* verursachte Gärung von Molken wird durch äquimolekulare Mengen von Natriumsalicylat und Aspirinnatrium gleich stark gehemmt [Dreser<sup>1)</sup>].

Die Spaltung *in vitro* erfolgt durch verdünnte Salzsäure (0,2%) sehr langsam — nach  $3\frac{1}{2}$  Stunden waren von 1 g nur 0,0672 g zerlegt —, durch verdünnte Natronlauge schnell; in 2 Minuten waren 0,396 g gespalten (Dreser). Für das Verständnis der Resorption im Organismus wichtiger ist das Verhalten gegenüber 1proz. Bicarbonatlösung, in der nur 16% in 2 Stunden, 25% in 5 Stunden gespalten werden. Trypsinpräparate unter Zusatz von Galle befördern die Spaltung bis zu 50% in 5 Stunden, in viel höherem Grade befördert Zusatz von frischer, geschabter Leber. Bei dieser Versuchsanordnung war nach 5 Stunden alles Aspirin gespalten [Bondi und Katz<sup>2)</sup>]. Im Harn erscheint das Aspirin als Salicylsäure bzw. Salicylsäure (Dreser, Bondi und Katz);  $\frac{3}{4}$  Stunde nach Aufnahme ist die Eisenchloridreaktion im Hundeharn nachweisbar, nach 73 Stunden ist die Probe negativ [Block<sup>3)</sup>]. Unverändertes Aspirin ist im Harn nicht nachweisbar (Dreser, Bondi und Katz). Salicylsäurereaktion wurde nach therapeutischen Aspirindosen auch in der Pericardial-, Peritoneal- und Synovialflüssigkeit nachgewiesen [Filippi, Nesto, Chidichimo<sup>4)</sup>]. Da das Aspirin erst im Darm gespalten wird, glaubte Singer<sup>5)</sup> es als Darmdesinfektionsmittel empfehlen zu können, zumal auch die gallentreibende Wirkung der Salicylpräparate einen solchen Einfluß unterstützen mußte. Versuche an normalen Hunden und Selbstversuche, in denen die Ätherschwefelsäure und das Indican des Harns quantitativ bestimmt wurden, gaben indessen keine einheitlichen Resultate. Bei einem Patienten mit Magen-Darmkatarrh ging die Indigomenge auf 3 g Aspirin von 44,6 mg sofort auf 17 mg zurück.

Die pharmakologischen und klinischen Erfahrungen zeigen, daß Aspirin- und Salicylsäurewirkung sich voneinander in mehreren Punkten unterscheiden. Es liegt deshalb am nächsten, anzunehmen, daß Aspirin zu erheblichen Teilen als solches resorbiert und erst in den Organen gespalten wird.

Die Unterschiede gegenüber der Salicylatwirkung zeigen sich in folgenden Wirkungen:

Dem Aspirin fehlt der unangenehme Geschmack, die lokalen Reizwirkungen sind schwächer. Die Fischflosse wird weniger leicht opak (Dreser). Die Reizwirkung auf den Magen des Menschen oder Hundes fehlt oder ist geringer. 0,4 g pro kg Hund bewirken kein Erbrechen, auch keine Albuminurie durch Nierenreizung. Erst 0,7 g pro kg Hund führten zu mehrmaligem Erbrechen und Albuminurie und bei wiederholter Verabreichung zu blutigem Durchfall (Block).

Aspirin besitzt eine ausgesprochen analgetische Wirkung und setzt die Temperatur fiebernder Patienten, speziell Typhuskranker, stärker herab als

<sup>1)</sup> H. Dreser, Pflügers Archiv **76**, 396 (1899).

<sup>2)</sup> S. Bondi u. H. Katz, Zeitschr. f. klin. Med. **72**, 177 (1911).

<sup>3)</sup> F. Block, Untersuchungen über Aspirin, Novaspirin u. Aspirophen. Inaug.-Diss. Gießen 1909.

<sup>4)</sup> Fr. Chidichimo, Therap. Monatshefte **20**, 389 (1906).

<sup>5)</sup> H. Singer, Zeitschr. f. klin. Med. **44**, 168 (1904).

Salicylsäure [Bondi<sup>1)</sup>], es hat auch beim Kaninchen nach dem Wärmestich stark antipyretische Wirkung, die der Salicylsäure fehlt (Bondi und Katz).

Ein kleiner Fisch, der in 2proz. Natriumsalicylatlösung in 2 Minuten gelähmt auf die Seite fällt, wird in äquimolekularer Lösung von Aspirinnatrium erst in 20 Minuten gelähmt (Dreser).

Die Arbeitsleistung des am Williamssehen Apparat arbeitenden Froschherzens wird durch Aspirinnatrium erhöht, die absolute Kraft unwesentlich nach oben verschoben (s. S. 991) (Dreser).

Die tödliche Wirkung äquimolekularer Lösungen der beiden Natriumsalze tritt beim Aspirinnatrium viel langsamer ein (Dreser).

Diese Differenzen im Verhalten ganzer Tiere und einzelner Organe gegen die beiden Substanzen, wozu noch die zu erwähnenden Wirkungen auf den Uterus kommen, im Zusammenhang betrachtet, rechtfertigen wohl die Annahme, daß die Aspirinwirkung nicht nur eine verzögerte Salicylwirkung ist.

Im einzelnen hat Chidichimo folgende Wirkungen des Aspirins in Tierversuchen festgestellt, die z. T. eine Vergleichung mit der Salicylsäurewirkung nicht zulassen, weil entsprechende Kontrollversuche fehlen, und die bei der Kürze der Angaben in der deutschen Publikation eine kritische Erörterung nicht ermöglichen: Aspirin setzt in therapeutischer (0,01—0,05 g pro kg Tier) und in höherer Dosis den Blutdruck herab und vermindert die Pulsfrequenz um etwa 4—24 resp. 8—32 Schläge pro Minute. Blutdruck und Pulsfrequenz kehren im Mittel nach 2 Stunden, bei starken Dosen (0,2 pro kg) nach 4 Stunden zur Norm zurück. Nach Suess und Kornfeld (zit. n. Chidichimo) bewirkt Aspirin auch beim Menschen eine geringe Blutdrucksenkung infolge Erweiterung der peripheren Gefäße. Bei Hunden steigen der „Nieren-, Leber- und Milzdruck“ — gemeint ist wohl das onkometrisch bestimmte Volumen — nach therapeutischen und größeren Gaben. Das Herz arbeitet bei Tieren und Menschen nach therapeutischen Dosen regelmäßig.

Die Respiration wird nur bei schwerer Vergiftung beeinflusst im Sinne einer beträchtlichen Verlangsamung. Beim Eintritt des Todes bleibt der Thorax in mehr oder weniger ausgesprochener Inspirationsstellung stehen.

Aspirin übt eine charakteristische Wirkung auf die glatte Muskulatur (Magen, Darm, Blase, Uterus) aus. Die Kontraktionen verlaufen langsamer und weniger energisch. Nach hohen Dosen tritt Arrhythmie und Irregularität auf. Der nicht schwangere, schwangere und puerperale Uterus werden in gleicher Weise beeinflusst, tetanische Kontraktionen treten nicht auf. Die Uteruswirkung von Natr. salicyl. ist zwar qualitativ ähnlich, aber die Beeinflussung sowohl der Energie als des Rhythmus der Bewegungen ist nicht so groß. Die Temperatur wird bei normalen Tieren nur durch hohe Dosen auf 1—4 Stunden um 0,3—0,4 herabgesetzt.

Die geringste tödliche Dosis gibt Chidichimo zu 0,5 g pro kg bei Hunden an, Block fand bei 0,4 g nur ganz geringe Störungen, erst 0,7 g wirkten toxisch. Es treten Störungen der Puls- und Atemfrequenz, Schwäche der Nachhand sowie Albuminurie ein. Erst nach nochmaliger Verabreichung derselben Dosis folgte blutiger Durchfall, Lähmung der Nachhand und Tod.

Bei einem Pferd machten 150 g keine Erscheinungen, 300 g geringe toxische Erscheinungen (Block).

<sup>1)</sup> S. Bondi, Zeitschr. f. klin. Med. **72**, 171 (1911).



Im Gegensatz zu den genannten Autoren finden Chistoni und Lapresa<sup>1)</sup> als Dosis minima letalis für Hunde 0,2, für Kaninchen 0,7 g pro kg (gegen 0,5 bzw. 1,6 Natr. salicyl.). Nach ihnen soll die Giftigkeit der Salicylsäure durch den Eintritt der Acetylgruppe also erheblich zunehmen.

Eine Reihe weiterer acylierter Salicylsäuren hat Dreser<sup>2)</sup> auf ihre Spaltung durch Alkalien, Resorption und Giftigkeit geprüft: Benzoylsalicylsäure wird gut resorbiert, aber unvollständig gespalten, sie erscheint z. T. unverändert im Harn, Cinnamoyl-, Anisoyl- und Phthalylsalicylsäure werden ebenfalls schlecht gespalten. Der normale Kohlensäureester der Salicylsäure  $\text{CO} \begin{smallmatrix} \text{O} \cdot \text{C}_6\text{H}_4 \cdot \text{COOH} \\ \text{O} \cdot \text{C}_6\text{H}_4 \cdot \text{COOH} \end{smallmatrix}$  zerfällt schon mit Wasser fast vollständig.

Die Succinylsalicylsäure, Diaspirin  $\begin{array}{c} \text{CH}_2 \cdot \text{CO} \cdot \text{O} \cdot \text{C}_6\text{H}_4 \cdot \text{COOH} \\ | \\ \text{CH}_2 \cdot \text{CO} \cdot \text{O} \cdot \text{C}_6\text{H}_4 \cdot \text{COOH} \end{array}$  besitzt nach der Patentschrift<sup>3)</sup> keine Reizwirkung auf den Magen, ist noch leichter spaltbar und besser resorbierbar als die übrigen Acylsalicylsäuren und regt besonders stark die Schweißsekretion an. Die antipyretische Wirkung ist nach Bondi geringer als die des Aspirins.

Der Methylen citronensäureester  $\begin{array}{c} \text{CH}_2 \cdot \text{CO} \cdot \text{OC}_6\text{H}_4 \cdot \text{COOH} \\ | \\ \text{O} \\ | \\ \text{C} \begin{array}{c} \diagup \text{CH}_2 \\ \diagdown \text{COO} \end{array} \\ | \\ \text{CH}_2 \cdot \text{CO} \cdot \text{OC}_6\text{H}_4 \cdot \text{COOH} \end{array}$ , das in

Wasser fast unlösliche Novaspirin (Schmelzpunkt 150°) wird schneller verseift als Aspirin. Es ist beim Frosch weniger giftig (Dreser), beim Hunde macht es fast genau die gleichen Erscheinungen in den gleichen Dosen wie das Aspirin (Block).

Der Diglykolsäureester  $\begin{array}{c} \text{CH}_2 - \text{CO} \cdot \text{OC}_6\text{H}_4 \cdot \text{COOH} \\ | \\ \text{O} \\ | \\ \text{CH}_2 - \text{CO} \cdot \text{OC}_6\text{H}_4 \cdot \text{COOH} \end{array}$  wird nach Chistoni<sup>4)</sup>

vom Magen gut vertragen, vom Darmsaft gänzlich aufgespalten und ist wenig giftig.

Die Salicylosalicylsäure  $\text{C}_6\text{H}_4 \begin{smallmatrix} \text{OH} \\ \diagdown \text{CO} \cdot \text{O} \cdot \text{C}_6\text{H}_4 \cdot \text{COOH} \end{smallmatrix}$ , Diplosal (Schmelzpunkt 147—148°), wird im Magen in geringer Menge, im Darm vollständig gespalten. Die toxische Dosis für den Hund beträgt nach Tocco<sup>5)</sup> 1,3—1,4 g pro kg, für das Kaninchen 3—4 g. Magenstörungen treten im Tierversuch erst nach 0,5 g pro kg auf, Nierenstörungen ebenfalls erst nach hohen Dosen; nach 10—12tägiger Verabreichung von 0,01—0,03 g pro kg erschienen vereinzelt Zylinder im Harn. Nach Baldoni<sup>6)</sup> wird es rasch

<sup>1)</sup> A. Chistoni u. F. Lapresa, *Archivio di farmacol.* **8**, 63 (1907); zit. n. Jahresber. f. Tierchemie **37** (1291).

<sup>2)</sup> H. Dreser, *Med. Klinik* **3**, 390 (1907).

<sup>3)</sup> D. R. P. 196 634 vom 7. 12. 1906 Bayer & Co., *Chem. Zentralbl.* **1908**, I, 1347.

<sup>4)</sup> A. Chistoni, *Arch. di farmacologia* **10**, 416; zit. n. Jahresber. f. Tierchemie **40**, 1212 (1910).

<sup>5)</sup> E. L. Tocco, *Arch. di farmacologia* **13**, 567 (1912); zit. n. *Therap. Monatshefte* **26**, 671.

<sup>6)</sup> A. Baldoni, ebenda **14**, 377 (1912); zit. n. *Therap. Monatshefte* **27**, 155 u. *Biochem. Zentralbl.* **15**, 203.

und ziemlich vollständig in dem Harn ausgeschieden, wobei der Hund keine Salicylursäure bildet, und nur wenig findet sich im Kot. Die mikroskopische Untersuchung ergab schon nach therapeutischen Dosen Veränderungen an Blutgefäßen und Milz. In der Milz finden sich Nekrosen der lymphoiden Elemente in den Malpighischen Follikeln.

#### 4. Sonstige aromatische Säuren.

##### A. Homologe der Salicylsäure.

Die beiden Isomeren der Salicylsäure, die m- und p-Oxybenzoesäure, sind sowohl Mikroorganismen gegenüber (Kolbe) wie toxikologisch sehr wenig wirksam, was sich bei den Versuchen über ihr chemisches Verhalten im Tierkörper [Baumann und Herter<sup>1)</sup>] gezeigt hat. Von den beiden Verbindungen ist die p-Verbindung die wirksamere. Als tödliche Dosis für Meerschweinchen (intraperitoneal) fanden Chassevant und Garnier (l. c.) für das Natriumsalz der p-Säure 2,0 g pro kg, der m-Verbindung 2,8 g. —

Wird in der Salicylsäure das Wasserstoffatom der Hydroxylgruppe durch Methyl ersetzt, so geht die antiseptische und pharmakologische Wirkung verloren (Dreser). Ebenso unwirksam, wie die o-Methoxybenzoesäure ist ihr Isomeres, die p-Methoxybenzoesäure oder Anissäure.

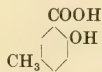
Dagegen sind die Homologen der Salicylsäure, die als Kresotinsäuren bezeichnet werden,



o-Kresotinsäure



m-Kresotinsäure



p-Kresotinsäure

wirksame Substanzen. Die antiseptische Wirkung ist bereits von Kolbe, die antipyretische von Buss festgestellt worden. Buss hat wohl ein Gemenge von Isomeren geprüft. Die Prüfung der drei reinen Substanzen bzw. ihrer Natriumsalze durch Demme<sup>2)</sup> und Henne<sup>3)</sup> einerseits und May<sup>4)</sup> und Stockman<sup>5)</sup> andererseits hat zu verschiedenen Resultaten geführt. Übereinstimmung herrscht darüber, daß qualitativ die Wirkung der 3 Homologen der der Salicylsäure ähnlich ist. Während aber nach Demme die m-Verbindung die wenigst giftige ist, fand May, daß von den Natriumsalzen der o- und m-Verbindung die gleiche Dosis bei Kaninchen letal wirkt wie vom Natriumsalicylat, und daß das p-kresotinsäure Natrium schwächer wirkt. Ähnlich waren die quantitativen Verhältnisse bei der Hemmung des Wachstums von Hefe, Streptokokken und Bact. coli.

Bei der o-Verbindung wird von allen Autoren eine ausgesprochenere lähmende Wirkung auf das Herz selbst in therapeutischen Dosen hervorgehoben. Die antipyretische Wirkung bei akutem Gelenkrheumatismus ist nach Stock-

<sup>1)</sup> E. Baumann u. E. Herter, Zeitschr. f. physiol. Chemie 1, 264 (1877.)

<sup>2)</sup> Demme, XXVI. Bericht des Jennerschen Kinderspitals in Bern 1889; zit. n. Therap. Monatsh. 4, 190 (1890).

<sup>3)</sup> Henne, Einwirkung von p-kresotinsäurem Natrium. Inaug.-Diss. Bern 1890.

<sup>4)</sup> R. May, Brit. med. journ. 1909, II, 791; zit. n. Stockman.

<sup>5)</sup> R. Stockman, Journ. of pharmacol. and exper. Therap. 4, 97 (1912).

man bei der o- und m-Verbindung annähernd die gleiche wie die des Salicylats, die der p-Verbindung ist schwächer.

Das p-kresotinsäure Natrium ist von Henne systematisch am Frosch und Kaninchen studiert worden. Da für einen Teil der Funktionen derartige Untersuchungen für das verwandte Salicylat fehlen, so werden die Beobachtungen von Henne noch einmal kurz angeführt. Das Salz erzeugt, dem Frosch in den Lymphsack injiziert, selbst in minimalen Gaben (0,8 mg im Lauf von 45 Minuten) allgemeine Schaumsekretion. Es setzt die Atemfrequenz herab, nach größeren Dosen ist dabei die Atmung forciert, der Mund wird weit aufgesperrt, das Atemholen erfolgt stoßweise. Es erhöht nach Versuchen am Kroneckersehen Froschherzapparat (Kurven im Original) im Beginn der Wirkung die Energie der Systole, die Frequenz der systolischen Kontraktionen und den Blutdruck, setzt jedoch bald den Blutdruck herab und ruft Peristaltik der Herzkontraktionen und schließlich Herzstillstand in Diastole hervor. Es erzeugt zentral bedingte, nach Durchtrennung des Rückenmarks ausbleibende klonische und tonische Krämpfe, sowie, jedoch nicht regelmäßig, fibrilläre Muskelzuckungen, die auch bei durchtrenntem Rückenmark auftreten. Auf die Periode der gesteigerten Erregbarkeit folgt zuerst motorische, dann sensible Lähmung. In großen Dosen lähmt es schnell die Zentren der Respiration und Zirkulation.

Kleine, jedoch rasch und in regelmäßig größerer Zahl aufeinander folgende Gaben rufen die geschilderten Intoxikationserscheinungen sicherer und in relativ kürzerer Zeit hervor als mittlere, in größeren Pausen verabreichte Gaben. Große einmalige Gaben von 0,01 g an sind absolut tödlich. 0,25 g bewirken in 5 bis 8 Minuten Herzstillstand.

Henne bemerkt ausdrücklich, daß zur Erzielung derselben toxischen Wirkung wie von den kresotinsäuren Salzen eine um ein Drittel größere Gabe als von Salicylaten nötig sei. Die quantitativen Differenzen, die sich daraus gegenüber den Angaben anderer Autoren über die Dosis letalis der Salicylate ergeben (s. S. 997), erklären sich wohl aus der verschiedenen Applikationsart (wiederholte Injektion von Teilgaben).

Aus den Resultaten der Kaninchenversuche sei nur hervorgehoben, daß auch bei subcutaner Injektion von 0,25 g pro kg Tier ein konstantes Absinken des Blutdrucks folgt, dem eine sehr kurze Blutdrucksteigerung vorhergeht, und daß im Blut nach großen Dosen (10 Teildosen von je 0,1 g auf ein Tier von 1340 g im Lauf von  $2\frac{1}{4}$  Stunden) spektroskopisch Methämoglobin nachzuweisen war.

Die Ausscheidung der p-Kresotinsäure erfolgt nach Untersuchungen von Loesch aus Nenckis Laboratorium, die von Demme zitiert werden, teils in unveränderter Form, teils in Form gepaarter Glykuronsäure. Eine Glykokollverbindung wurde im Hundeharn nicht gefunden, die Ätherschwefelsäuren waren nicht vermehrt.

## B. Zimtsäure.

Weniger giftig, aber in einigen Wirkungen den Salicylaten ähnlich verhalten sich die Salze der Zimtsäure  $C_6H_5 \cdot CH = CH \cdot COOH$ , die auch schwach antiseptische Wirkung besitzen [Bokorny<sup>1</sup>), Kozai<sup>2</sup>)], nach Serger<sup>3</sup>)

<sup>1</sup>) Th. Bokorny, Chem.-Ztg. **28**, 989 (1904).

<sup>2</sup>) Y. Kozai, Bull. of the Imp. Centr. Agricult. Exper. Station Japan **1**, 69; zit. n. Chem. Zentralbl. **1906**, I, 1758.

<sup>3</sup>) H. Serger, Chem.-Ztg. **38**, 209, 244, 354, 370; zit. n. Chem. Zentralbl. **1914**, I, 1516.



ist in ihrer konservierenden Wirkung sogar die Zimtsäure der Benzoesäure überlegen.

Nach subcutaner Injektion von 0,06—0,1 g Natr. cinnamylicum tritt beim Frosch nach Harras<sup>1)</sup> allmählich fortschreitende Schwäche, Verminderung der Reflexerregbarkeit und motorische Lähmung auf. Die Atmung wird langsam und steht bald still. Die Herzaktion wird verlangsamt, ohne an Kraft und Ausgiebigkeit einzubüßen. Nach 15—70 Minuten tritt Herzstillstand ein. Nach 0,02—0,4 sind die Symptome abgeschwächt, und es tritt Erholung ein. Nach 0,05 g wurde einmal neben den Lähmungserscheinungen bei Berührung ein eigentümlich reflektorischer Krampfzustand beobachtet, der von Harras als Kiefersperre bezeichnet wird: ein mehrere Sekunden anhaltendes weites Öffnen des Mauls.

Bei einem Kaninchen von 2190 g bewirkten 3 g innerlich als Emulsion nur eine leichte Narkose, die  $1\frac{1}{4}$  Stunden anhielt, 5 g am folgenden Tag aber Tod — innerhalb 24 Stunden. Sehr bald war die Respiration beschleunigt und keuchend. Der Gang wurde schwankend, die Reflexe und die Sensibilität waren herabgesetzt. Bei anhaltendem Zittern bestand nach  $\frac{5}{4}$  Stunden fast völlige Lähmung. Die Respiration sank wieder zur Norm, der Puls von 244 auf 150 bis 160. Die Muskeln, namentlich die Vorderarmbeuger, zeigten tonische Kontraktion.

Nach dem Sektionsresultat scheint es sich um ein nicht ganz normales Tier gehandelt zu haben (Absceß im Omentum maius).

Nach Landerer<sup>2)</sup>, der die starke Leukocytose nach intravenöser Injektion zunächst des im Perubalsam enthaltenden Zimtsäureesters, dann der Säure und ihres Natriumsalzes (Hetol) zuerst beobachtet und zur Therapie der Tuberkulose verwertet hat, kann man einem Kaninchen intravenös oder intraperitoneal 5 g ohne nachweisbare Schädigung injizieren.

Die zimtsauren Salze wirken in 5proz. Lösung auf weiße Blutkörperchen positiv chemotaktisch (Spiro). Die Leukocytose erreicht nach intravenöser Injektion bei Kaninchen, Hunden und Menschen, namentlich bei öfters wiederholten Injektionen, sehr hohe Grade, während sie nach subcutaner Einspritzung schwach ist. Richter und Spiro<sup>3)</sup> konnten beim Kaninchen durch Injektionen von 2 mal 0,3 und einmal 0,5 g mit Abständen von 24 Stunden die Zahl der Leukocyten im cmm auf 71 186 (gegen 8000 in der Norm), das Verhältnis Leukocyten: Erythrocyten auf 1 : 51 (gegen 1 : 623) hinauftreiben. Erst nach 72 Stunden ist die Leukocytose wieder vollständig abgeklungen. Vermehrt sind hauptsächlich die polynucleären Zellen, beim Menschen die polynucleären neutrophilen, und daneben auch die eosinophilen Zellen. Die Leukocyten sind auch im arteriellen Blut vermehrt, also nicht nur in die Peripherie (Ohrvene) gewandert. Eine vorausgehende Leukolyse läßt sich nicht feststellen. Bei Tieren, denen die Milz extirpiert ist, ist die Leukocytose wesentlich abgeschwächt; Richter und Spiro nehmen deshalb einen Reiz auf die Blut bildenden Organe, speziell die Milz, zu erhöhter Bildung von Leukocyten und gleichzeitig vermehrte Ausfuhr ins Blut durch chemotaktische Wirkung an, trotzdem die Vermehrung hauptsächlich die polynucleären und nicht, wie man

<sup>1)</sup> P. Harras, Arch. internat. de Pharmacodyn. **11**, 431 (1903).

<sup>2)</sup> A. Landerer, Der gegenwärtige Stand der Hetol-(Zimtsäure-) Behandlung der Tuberkulose, Berliner Klinik, Heft 153, März 1901, S. 4, s. auch Behandlung der Tuberkulose mit Zimtsäure. Leipzig 1892.

<sup>3)</sup> P. F. Richter u. Spiro, Archiv f. experim. Pathol. u. Pharmacol. **34**, 288 (1894); dort Lit.

zunächst erwarten sollte, die mononucleären Elemente betrifft. Die Annahme einer Reizwirkung auf die Milz wird bestätigt durch Versuche von Charteris und Cathcart<sup>1)</sup>, die nach täglichen Einspritzungen kleinerer Dosen (2,5 bis 3 ccm einer 5proz. Lösung) in die Ohrvene von Kaninchen eine kleine, aber bestimmte Vermehrung der mononucleären Zellen im Blut und Proliferation dieser Zellen in der Milz beobachteten, während im Knochenmark sich keine Veränderungen fanden.

Über die im Tierexperiment beobachtete Vernarbung tuberkulöser Herde unter dem Einfluß von Hetolinjektionen s. die histologischen Arbeiten von Richter<sup>2)</sup> und Landerer.

Der Stoffwechsel wird bei Meerschweinchen nach Versuchen von Desgrez und Guende<sup>3)</sup> bei Fütterung von 5 cg der freien Säure täglich derart beeinflusst, daß die Gesamt-Stickstoff- und die Harnstoffausscheidung, die Phosphorsäureausscheidung absolut und namentlich im Verhältnis zum Stickstoff erhöht wird. Diese Wirkungen haben übrigens noch ausgesprochen der gleichen Mengen Phenylpropion- und Phenylpropionsäure. Das chemische Verhalten der Zimtsäure im Organismus hat für die Lehre vom intermediären Stoffwechsel wichtige Resultate ergeben [Dakin<sup>4)</sup>]. Im Harn von Hunden und Katzen sind nach subcutanen Injektionen des Ammoniumsalzes neben dem Hauptstoffwechselprodukt Hippursäure auch Phenyl- $\beta$ -oxypropionsäure und Acetophenon (wohl sekundär aus Benzoylessigsäure) gefunden worden, daneben war wahrscheinlich auch ein Teil an Glykokoll gepaart ausgeschieden.

Über weitere aromatische Säuren liegen eingehendere systematische pharmakologische Untersuchungen nicht vor, sondern nur gelegentliche Beobachtungen, die bei dem Studium des physiologisch-chemischen Verhaltens im Tierkörper gemacht wurden. Die Literatur hierüber ist von Heffter in den Ergebnissen der Physiologie 4, 251—264 wiedergegeben.

Außerdem ist von Pribram<sup>5)</sup> die Wirkung auf die Diurese und die Vermehrung der Stickstoffausscheidung an den Natriumsalzen folgender Säuren festgestellt (in der aufsteigenden Reihenfolge ihrer Wirksamkeit geordnet):

Diurese:	N - Zerfall
Phthalsäure	Phthalsäure
Toluylsäure	Benzoylessigsäure
Benzoessäure	Mandelsäure
Mandelsäure	Zimtsäure
Hippursäure	Camphersäure
Zimtsäure	Benzoessäure
Camphersäure	Hippursäure
Benzoylessigsäure	Toluylsäure

Zahlreiche Ester von aromatischen Säuren, namentlich mit Phenolen, aber auch mit aliphatischen und aromatischen Alkoholen, sind in pharmazeutischen Fabriken hergestellt, um als Desinfektionsmittel (Salolprinzip), als Ersatzmittel

<sup>1)</sup> F. Charteris u. E. P. Cathcart, Journ. of path. and bacter. **10**, 56 (1904); zit. n. Jahresber. f. Tierchem. **34**, 182.

<sup>2)</sup> F. P. Richter, Virchows Archiv **133**, 376 (1893).

<sup>3)</sup> A. Desgrez et Bl. Guende, Compt. rend. Soc. Biol. **58**, 526 (1905).

<sup>4)</sup> H. D. Dakin, Oxidations and reductions in the animal body in Monographs on biochemistry. London 1914; dort Lit.

<sup>5)</sup> E. Pribram, Archiv f. experim. Pathol. u. Pharmakol. **51**, 372 (1904).

für Perubalsam (s. Benzylalkohol), Kreosot und Salicylpräparate zu dienen. Sie sind meist nur in den Patentschriften beschrieben, wo sich zuweilen auch kurze Angaben über pharmakologische Wirkungen oder Grad der Giftigkeit finden. Die Literatur hierüber ist in S. Fränkels „Arzneimittelsynthese“ so vollständig gesammelt, daß eine Erwähnung dieser Verbindungen sich hier erübrigt.

Auf andere Abkömmlinge aromatischer Säuren, die an anderer Stelle des Handbuchs zu behandeln sind, sei hier verwiesen, wie auf die als Hypnotica wirkenden Säureamide, namentlich des Zimtsäureamid, auf das als Süßstoff bedeutungsvolle, pharmakologisch kaum wirksame Saccharin<sup>1)</sup>, sowie auf Säurechloride wie das Benzoylchlorid, die im wesentlichen durch Salzsäureabspaltung lokal reizend wirken.

## VI. Lactone.

Der einzig genauer untersuchte Vertreter der Klasse der Lactone, d. h. der durch Wasseraustritt aus aromatischen Oxsäuren entstehenden intramolekularen Anhydride, ist das Cumarin, wenn man von den komplizierter gebauten und an anderer Stelle besprochenen Lactonen Santonin und Cantharidin absieht.

### Cumarin.

Das Cumarin, das Lacton der o-Oxyzimtsäure (Cumarsäure) von der Zusammensetzung  $\text{C}_6\text{H}_4 \begin{matrix} \text{O} - \text{CO} \\ | \\ \text{CH} = \text{CH} \end{matrix}$  kommt in vielen Pflanzen vor, so im Steinklee

(*Melilotus officinalis*), in den Tonkabohnen (*Dipterix odorata*) und im Waldmeister (*Asperula odorata*), der ihm seinen Duft verdankt. Es wird aus den beiden erstgenannten Pflanzen fabrikmäßig dargestellt oder nach verschiedenen synthetischen Verfahren (s. Biochem. Handbuch I. 1279 und Raschig D. R. P. Nr. 223 684)<sup>2)</sup> dargestellt.

Es bildet rhombische Krystalle vom Schmelzpunkt 67°, vom Siedepunkt 290° und angenehmem, charakteristischem Geruch. Es löst sich in Wasser von Zimmertemperatur zu 1,7—1,8%, in Öl bei Körperwärme zu etwa 5%; in Alkohol und Äther ist es leicht löslich. Es ist mit Wasserdämpfen flüchtig. Beim Kochen mit konzentrierter Kalilauge löst sich Cumarin unter Bildung von cumarsaurem Kali, beim Kochen mit Kaliumcarbonat löst es sich ebenfalls, ohne daß man aus der Lösung Cumarsäure erhalten kann.

**Allgemeines Wirkungsbild<sup>3)</sup>.** Injiziert man Frösche (Esculenten von etwa 50 g) 0,01 g, in Öl gelöst, in den Rückenlymphsack, so werden sie nach einem kurzen Stadium der Unruhe und frequenter, angestrengter Atmung bald ruhig. hüpfen nicht spontan, reagieren aber während der ersten 45 Minuten noch auf Kneifen mit Abwehrbewegungen und ungeschickten Sprüngen. Die Atmung wird langsamer und oberflächlich, nach 1 Stunde wird Rückenlage ertragen, nach 1½ Stunden ist die Reflexerregbarkeit erloschen, und die Tiere liegen

<sup>1)</sup> Lit. über Saccharin s. G. Joachimoglu, Zeitschr. f. ärztl. Fortbildung **14**, H. 9, (1917).

<sup>2)</sup> Chem. Zentralbl. **1910**, II, 512.

<sup>3)</sup> Die ganze folgende Darstellung nach Ellinger, Archiv f. experim. Pathol. u. Pharmakol. Supplementband **1908**. 150. Festschrift für Schmiedeberg (dort Lit.). Die Arbeit von Levaditi aus dem Jahr 1901 war mir damals entgangen).



nun stundenlang in tiefer Narkose. Nach 12—14 Stunden tritt vollkommene Erholung ein. Bei Dosen bis 5 cg oder bei Injektion in die Bauchhöhle tritt die Wirkung schneller ein und hält länger an. Die Frösche zeigen also das Bild einer tiefen, reversiblen, zentralen Narkose.

Bei Kaninchen ist die Wirkung eine ähnliche. Bei subcutaner Injektion von 0,15—0,2 g in Öl oder warmer Sodalösung pro kg tritt im Lauf von etwa 10 Minuten tiefe Narkose ein, ohne daß Reizerscheinungen vorausgehen. Auf starkes Kneifen erfolgt keine Reaktion, der Cornealreflex bleibt lange oder dauernd erhalten. Die Atmung ist oberflächlich und sehr verlangsamt (20—30 pro Minute), der Puls kräftig und meist ein wenig verlangsamt (um etwa 10%), die Temperatur erniedrigt sich um durchschnittlich etwa 3° und sinkt oft nach dem Erwachen noch weiter um 1°. Die tiefe Narkose dauert 3—4 Stunden, dann kehren allmählich die Reflexe wieder, und nach einigen Stunden ist völlige Erholung eingetreten. Als ein weiteres Symptom der Vergiftung beim Kaninchen gibt Levaditi<sup>1)</sup> die von mir nicht beobachtete Vermehrung der Tränen- und Speichelabsonderung an.

Die Temperaturerniedrigung tritt schon nach Dosen von 0,05 g oder nach Verabreichung von 0,1—0,15 g pro kg per os ein, Dosen, die keine narkotische Wirkung haben. Dosen von 0,3—0,4 g pro kg sind sicher, 0,25 zuweilen tödlich; jugendliche Tiere sind besonders empfindlich. Subcutane Injektion von im ganzen 10 g im Laufe von 14 Tagen bei einem Tier von 2790 g bewirkte täglich mehrstündigen Schlaf und Gewichtsabnahme infolge Inanition von 680 g, nach Aussetzen der Einspritzung trat völlige Erholung ein und in 2 Wochen Zunahme bis zum Anfangsgewicht.

Eine lokale Wirkung fehlt dem Cumarin. Die von Winternitz geprüfte chemotaktische Wirkung ist minimal.

Zentralnervensystem, Nerven und Muskeln. Kaulquappen werden nach Overton schon bei einer Konzentration von 1:14 000, d. h. 0,00041 g-Molekel narkotisiert. Das Cumarin erweist sich also bei dieser Versuchsanordnung als ein sehr starkes Narkoticum. Entsprechend der Meyer-Overtonschen Theorie fand Ellinger den Teilungskoeffizienten Öl:Wasser ungefähr = 13.

Daß die lähmende Wirkung eine zentrale ist, geht aus Versuchen am Frosch mit unterbundener Beinarterie hervor. Die motorischen Nerven und Muskeln bleiben für den faradischen Strom auch in tiefster Narkose erregbar. Die Zuckungskurve des vergifteten Muskels zeigt keine Abweichung von der Norm. Die Reflexerregbarkeit erlischt auch am dekapierten Frosche.

Kreislauf und Atmung. Die Schlagfolge und Stärke der Herzkontraktionen ist in der tiefen Narkose meist unverändert, vereinzelt findet man eine geringe Frequenzzunahme, die wohl auf Herabsetzung der Vaguserregbarkeit zurückzuführen ist. Daß eine solche besteht (Köhler), zeigt sich beim Versuch der Vagusreizung, der gar nicht oder nur bei sehr geringem Rollenabstand zum Herzstillstand führt. Auch durch Muscarin ist der Herzstillstand nur schwer oder gar nicht zu erzielen (Harnack und Wittkowski). Der Muscarinstillstand kommt beim Frosch in Cumarinnarkose indessen zustande, wenn er vorher dekapiert ist oder ihm beiderseits die Herzäste des Vagus durchschnitten sind (Ellinger).

Auf 0,1 g Cumarin trat nach 4 Stunden Herabsetzung der Pulsfrequenz von 36 auf 11, Abschwächung der Kontraktionen und nach 14 Stunden Herzstillstand in Diastole ein. Am ausgeschnittenen, suspendierten Herzen ist der

<sup>1)</sup> C. Levaditi, Zentralbl. f. allg. Pathol. u. pathol. Anat. **12**, 241 (1901).

Stillstand durch mit Cumarin gesättigte, 0,6proz. Kochsalzlösung (1,7%) in 19 Minuten zu erzielen. Die Pulszahl nimmt allmählich ab, ebenso die Höhe der Kontraktionen, kurz vor dem Stillstand tritt vereinzelt Gruppenbildung auf. Das stillstehende Herz ist für mechanische und elektrische Reize nicht erregbar. Bei Ersatz der Cumarinlösung durch eine Kochsalzlösung tritt Erholung des Herzens nach dem Stillstand ein.

Eine Beeinflussung der Gefäßweite ließ sich an der Schwimmhaut von Fröschen nicht mit Sicherheit feststellen.

Beim Warmblüter zeigt die Blutdruckkurve große Abhängigkeit von der Atmung. Mit der Verlangsamung der Respiration beginnt nach intravenöser Injektion von 0,044 g pro kg in physiologischer Kochsalzlösung die Pulsfrequenz etwas abzunehmen, mit Beginn der Atemlähmung steigt der Blutdruck bei großen Pulselevationen und herabgesetzter Frequenz, bis unter stetigem Abfall nach 3 Minuten Herzstillstand eintritt. Die Kurve bietet also das Bild der Erstickung bei Erhaltung der Erregbarkeit des Vasomotoren- und Vaguszentrums. Ähnlich ist das Verhalten des Blutdrucks auch nach subcutaner Injektion großer Dosen. Nach Durchschneidung der Vagi und guter Durchlüftung der Lungen mittels künstlicher Atmung bleibt die Pulsverlangsamung und das Fallen des Blutdrucks lange aus. Eine Lähmung des Vasomotorenzentrums scheint also nicht wesentlich dabei beteiligt zu sein, sondern mangelhafte Versorgung des Herzens mit Sauerstoff und schließlich auch direkte Lähmung des Herzens.

Bei tödlicher Vergiftung der Kaninchen tritt in der Regel Zucker (2—3%) im Harn auf; die Glykosurie ist wohl mit Sauerstoffmangel bzw. Kohlen säureüberladung zu erklären. Bei Tieren, die sich von der Narkose erholen, fehlt sie.

Bei Hunden ist das Vergiftungsbild nach Cumarin ein ganz anderes. Schon relativ kleine Dosen (8 cg pro kg) bewirken — sowohl per os wie subcutan beigebracht — Erbrechen. Nach subcutaner Injektion von 0,3 g pro kg zeigen die Tiere einen taumelnden Gang zunächst als einzige Andeutung der narkotischen Wirkung. Die Reflexerregbarkeit ist erhalten, die Atmung und Pulsfrequenz wenig verändert. Etwa 12—24 Stunden nach der Injektion werden die Tiere matt, liegen teilnahmslos auf der Seite, verlieren die Freßlust und verfallen schließlich bei Erhaltensein der Motilität und Sensibilität in einen komatösen Zustand, in dem sie nach weiteren 12—24 Stunden ohne charakteristische Erscheinungen zugrunde gehen.

Mehrfach wurden bei den Sektionen hämorrhagische Entzündungen und Ulcera der Intestinalschleimhaut, namentlich im Duodenum und oberen Jejunum, gefunden. Der vor dem Tod entleerte Harn enthielt Eiweiß und Zylinder, kein Blut und keinen Zucker.

Auch der Mensch reagiert schon auf kleine Dosen mit Erbrechen (Maleski unter Buchheim).

Worauf die Verschiedenartigkeit der Wirkung beim Kaninchen und Hund beruht, ist noch nicht aufgeklärt. Die Ausscheidungsprodukte scheinen bei beiden Tierspezies verschieden zu sein, sind aber noch nicht genügend untersucht.

Bisher unaufgeklärte Verschiedenheiten im Verhalten verschiedener Versuchstiere gegenüber dem Cumarin haben auch die Beobachtungen Levaditis ergeben, der, ältere Beobachtungen Ehrlichs weiter verfolgend, namentlich die histologischen Veränderungen der Leber untersucht hat.

Während bei Kaninchen nur geringfügige Läsionen der Leber und schwache Hämorrhagien im Zentrum der Leberlobuli festzustellen waren, zeigten

Mäuse und in etwas geringerem Grade auch Ratten und Meerschweinchen nach Verfütterung und nach subcutaner Einspritzung folgendes charakteristische Bild: Koagulationsnekrose der Leberzellen mit gleichzeitiger Thrombenbildung in den Zentralvenen der Leberlobuli und Herde mit stark erweiterten, manchmal geplatzen Capillaren, die den Eindruck eines Angioma cavernosum zunächst erwecken. Die Nekrose mit Thrombenbildung in den interlobulären Venen und die angiomatös aussehenden Herde sind örtlich immer voneinander getrennt, erstere meist im oberen, letztere im peristomachalen Leberlappen, treten aber immer gleichzeitig nebeneinander, namentlich bei den subakut vergifteten Mäusen, auf.

Bei den subakut vergifteten Meerschweinchen und Ratten sind die Gefäßveränderungen gering, die Zellnekrosen weitgehend. Die Kerne der Leberzellen werden hyperchromatisch, die Kernstruktur undeutlich; sie zerfallen in unregelmäßig geformte Körnchen oder lösen sich ganz im Protoplasma auf, das fettdurchsetzt ist und Koagulationsnekrose aufweist. In derartigen Fällen sind weder Venenthrombose noch irgendwelche entzündliche Erscheinungen zu entdecken. Die nekrotisierende Wirkung auf die Leberzellen hört in der Umgebung der Pfortaderäste regelmäßig auf. Die Thrombenbildung kann nur als eine Folgeerscheinung der Zellnekrosen gedeutet werden. Die Erweiterung der Capillaren und die Hämorrhagien bezieht Levaditi auf eine besondere Einwirkung auf die Gefäße. Auch Hämorrhagien der Magenschleimhaut hat Levaditi bei seinen Versuchstieren, wie ich bei Hunden beobachtet.

Das Gesamtvergiftungsbild bei Mäusen scheint mir nach seinen Schilderungen mehr dem bei Hunden als bei Kaninchen zu ähneln, die zentrale Nekrose tritt gegenüber der Wirkung auf Kaninchen und Frösche in den Hintergrund.

Auf die ganglienfreie, glatte Ringmuskulatur von Regenwürmern wirkt Cumarin ähnlich wie Santonin (s. daselbst) anregend; es verursacht Tonuszunahme und Zuckungen. Diese erregende Wirkung schwindet, wenn das Lacton in Cumarsäure umgewandelt wird [Trendelenburg<sup>1)</sup>].

## VII. Aromatische Alkohole, Aldehyde und Ketone.

Die aromatischen Alkohole, Aldehyde und Ketone sind pharmakologisch wenig untersuchte Körper von meist nicht großer Wirksamkeit. Sie besitzen z. T. mehr oder minder starke antiseptische und antipyretische Eigenschaften und wirken in größeren Dosen lähmend auf die nervösen Zentralorgane; bei einigen, die Hydroxylgruppen am Kern enthalten, tritt daneben eine geringe motorische Reizwirkung hervor.

Da über die bacterizide oder entwicklungshemmende Wirkung der Substanzen systematische Untersuchungen an Reinkulturen nach den wiederholt genannten Methoden der Bakteriologie kaum vorliegen, seien hier die einschlägigen orientierenden Versuche über die entwicklungshemmende Wirkung auf Milchbakterien [Schilling und K. Kobert<sup>2)</sup>] angeführt, die Vergleiche der Substanzen untereinander zulassen. Einige aromatische Substanzen, die nicht in diese Klasse gehören, sind zum Vergleich mit aufgenommen.

<sup>1)</sup> P. Trendelenburg, Archiv f. experim. Pathol. u. Pharmakol. **79**, 190 (1915).

<sup>2)</sup> K. Kobert, Systematische Versuche über die antiseptische Wirkung von ätherischen Ölen und Bestandteilen derselben. Aphanz zu Bericht d. Firma Schimmel & Co., Separatdruck, 9 Seiten (1906).



Die Versuche sind in folgender Weise angestellt: Je 10 ccm roher Kuhmilch wurden in Reagensgläser gebracht und mit einer Messerspitze feinpulverigen Schwefels versetzt. Dann wurden die zu prüfenden Substanzen mit derselben Pipette in steigender Menge von 1—32 Tropfen bzw. 1 ccm zugesetzt. In einige Gläser kam zur Kontrolle nur Milch und Schwefel. Nachdem die Gläser gut geschüttelt waren, wurde in ihre Öffnung ein mit Bleizuckerlösung getränkter Filtrierpapierstreifen mittels eines Wattebauschs geklemmt, der die Anreicherung der vorher möglichst gleichmäßig behandelten Milch in den Gläsern an Bakterien aus der Luft verhinderte. Die Gläser standen 24 Stunden in einem Wasserbade von 38—40°. Am nächsten Tage wurde nachgesehen, ob die zugesetzte Substanz die Schwärzung des Bleipapiers, d. h. die Entwicklung der dazu nötigen Menge Schwefelwasserstoff durch die Milchbakterien, verhindert hatte. Aus der Zahl der verwandten Tropfen wurde das Volumverhältnis der zugesetzten Substanz in der Milch berechnet.

Die Tabelle unterscheidet 5 Grade der antiseptischen Wirkung, je nachdem bei einer Verdünnung unter 1 : 10, 1 : 10 bis 1 : 25, 1 : 25 bis 1 : 50, 1 : 50 bis 1 : 100; über 1 : 100 die Schwefelwasserstoff-Entwicklung gehemmt war.

Stoffe	Unter 1 : 10	1 : 10	1 : 25 bis 1 : 50	1 : 50 bis 1 : 100	Über 1 : 100
Alkohole ...	(Äthylalkohol)			Furfuralkohol	Benzylalkohol
Aldehyde...	Piperonal				Anis-, Benz-, Zimtaldehyd
Phenole und Phenoläther	Anethol, Apiol, Isomyristicin, Isosafrol, Methylchavicol, Thymol	Safrol	Myristicin	Eugenol	Isoeugenol
Ester .....	Salicylsäure-, Amyl-, Methyl-ester		Benzoesäure, Methyl-ester, Benzylacetat		
Varia .....	Cumarin		Cymol		

### Aromatische Alkohole.

#### Benzylalkohol $C_6H_5CH_2 \cdot OH$ .

Der Benzylalkohol kommt in kleinen Mengen frei im Perubalsam und in verschiedenen ätherischen Ölen vor, in erheblichen Mengen als Benzoyl- und Cinnamoyl-ester im Peru- und Tolubalsam. Man gewinnt ihn aus dem Perubalsam durch Verseifen oder aus dem Bittermandelöl (Benzaldehyd) durch konzentrierte wässrige Kalilauge in der Kälte, wobei die sog. Cannizzarosche Reaktion, gleichzeitige Oxydation zu Kaliumbenzoat und Reduktion zu Benzylalkohol, der mit Äther ausgeschüttelt werden kann, vor sich geht. Benzylalkohol ist eine farblose Flüssigkeit von kalmusartigem Geruch, die bei 204° siedet und sich zu etwa 4% in Wasser löst.

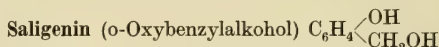
Er wird in gelöstem Zustand oder Emulsion zur Bekämpfung von Pilzen und Insekten sowie anderen Schädlingen tierischen oder pflanzlichen Ursprungs empfohlen<sup>1)</sup>.

<sup>1)</sup> Chem. Fabrik Flörsheim, H. Nördlinger, D. R. P. Nr. 297 667, Chem. Zentralbl. 1917, I, 1041.

Injiziert man einem Frosch 1 cem 2proz. Lösung, so tritt nach längerer Zeit eine schwache Lähmung auf. Wird er in Substanz injiziert, so kommt vollständige Lähmung zustande, die bei nicht sehr hoher Dosis überstanden werden kann; bei der Erholung tritt keine Spur von klonischen Zuckungen auf. Bei Durchspülung des Gefäßsystems zeigt sich in gleicher Weise eine reine zentrale Lähmung, die reversibel ist [Baglioni<sup>1)</sup>]. Nach Binet<sup>2)</sup> bleiben Rückenmark und periphere Nerven für den faradischen Strom erregbar, das Herz wird wenig beeinflußt, die Muskelkontraktion vollzieht sich normal.

Beim Säugetier (Ratte) ist die Wirkung ebenso eine rein narkotische etwa wie nach Äther. Die tödliche Dosis beträgt 1,7 g pro kg subcutan. Der Tod erfolgt entweder im Lauf einiger Stunden unter Temperaturabfall [Filippi<sup>3)</sup>] im Kollaps oder nach vorübergehender Erholung erst später unter zunehmender Kachexie. Bei der Sektion findet man Kongestion in der Niere, keine Zylinder in den Tubuli, kein Eiweiß im Harn. Die Leberzellen sind mit Fetttröpfchen infiltriert. Das Blut zeigt keine Veränderungen, auch direkter Zusatz zum Blut führt nicht zur Methämoglobinbildung. Zuweilen findet sich auch Kongestion in den Lungen und Därmen (Binet).

Durch tierische Gewebe, z. B. bei der Durchblutung überlebender Organe, aber auch durch Zusatz von frischen, gefrorenen oder gehärteten Organen oder durch wässrige Auszüge derselben (Oxydationsfermente) wird Benzylalkohol zu Benzoesäure oxydiert. Blut allein oxydiert nur wenig und langsam [Schmiedeberg<sup>4)</sup>, Jaquet<sup>5)</sup>]. Diese Oxydation zu Benzoesäure im Organismus erklärt die von Jolin<sup>6)</sup> gefundene Mehrausscheidung von Ammoniak im Hundeharn nach Fütterung von Benzylalkohol (28 g in 6 Tagen an einem Hund von 14,5 kg).



Das Saligenin wird aus seinem Glykosid, dem im Pflanzenreich verbreiteten, namentlich aus der Rinde von Pappeln und Weiden darstellbaren Salicin durch Spaltung mittels Emulsin gewonnen. Die farblosen oder perlmutterglänzenden Krystalle schmelzen bei 82° und sublimieren teilweise schon bei 100°; sie sind bei 22° in Wasser löslich.

Die bactericide Wirkung des Saligenins ist nach G. Cohn<sup>7)</sup> beträchtlich: Das Wachstum von Cholera Bakterien wird durch Zusatz von 1/100, von Staphylokokken von 2% Saligenin zur Nährbouillon gehindert. Cholera vibrien werden durch 3/4proz. Lösung in 3 Stunden, durch 2proz. in 30 Minuten, Staphylococcus pyogenes aureus durch 2proz. Lösung in 24 Stunden abgetötet. Diphtheriebacillen sind nur wenig widerstandsfähiger als Cholera vibrien.

Beim Frosch ruft Saligenin eine vom Zentrum nach der Peripherie fortschreitende Lähmung und Schwächung der Herztätigkeit, keine Erregung und keine Krämpfe hervor (Binet).

Meerschweinchen und Ratten geraten nach kleinen Dosen in einen Zustand von Schwäche und Stupor ohne Zittern oder Zuckungen. Nach größeren Dosen fällt das Tier bald auf die Seite und zeigt über den Körper zerstreute flache

<sup>1)</sup> S. Baglioni, Zeitschr. f. allgem. Physiol. **3**, 339 (1904).

<sup>2)</sup> P. Binet, Travaux du labor. de thérapeut. exper. de Genève **2**, 164 (1896).

<sup>3)</sup> E. Filippi, Archivio di farmacol. **18**, 189 (1914).

<sup>4)</sup> O. Schmiedeberg, Archiv f. experim. Pathol. u. Pharmakol. **14**, 288 (1881).

<sup>5)</sup> A. Jaquet, ebenda **29**, 386 (1892).

<sup>6)</sup> S. Jolin, Skandin. Archiv f. Physiol. **1**, 442 (1889).

<sup>7)</sup> G. Cohn, Zeitschr. f. Hyg. **26**, 377 (1898); zit. n. Chem. Zentralbl. **1898**, I, 397.

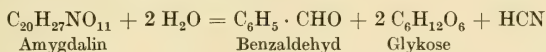
Zuckungen, die sich nach tödlichen Gaben verstärken und häufen. Weder Aufregung noch Krämpfe treten auf. Die Zuckungen sind geringer als nach Phenol, sie werden auf Reize stärker. Die Pupillen sind kontrahiert. Der Tod tritt nach einigen Stunden im Kollaps mit Temperaturabfall ein. Bei der Sektion findet sich Kongestion in der Lunge, die Niere ist hyperämisch, mikroskopisch sind vereinzelt Blutzylinder in den Harnkanälchen nachweisbar. Methämoglobin wurde nicht konstatiert. Die Dosis letalis für beide Tierspezies beträgt etwa 1 g pro kg (Binet). Als Ausscheidungsprodukt ist beim Menschen Salicylsäure nachgewiesen [Nencki<sup>1)</sup>].

In der durchbluteten Hundeleber hemmt Saligenin stark die Oxydation von Oxybuttersäure zu Acetessigsäure [Baer und Meyerstein<sup>2)</sup>].

### Aromatische Aldehyde.

#### Benzaldehyd $C_6H_5CHO$ .

Der Bittermandelöl genannte Aldehyd findet sich in zahlreichen ätherischen Ölen, als Glykosid seines Cyanhydrins im Amygdalin, einem Bestandteil der bitteren Mandeln, der Kerne verschiedener Steinobstarten, der Blätter u. a., des Kirschlorbeers und einiger Rinden. Durch hydrolytische Spaltung, die durch das mit dem Glykosid zusammen vorkommende Emulsin erfolgen kann, zerfällt das Amygdalin nach der Gleichung:



Technisch wird der Aldehyd aus Benzalchlorid  $C_6H_5 \cdot CHCl_2$  durch Erhitzen mit Wasser gewonnen. Er ist eine farblose, stark lichtbrechende Flüssigkeit mit charakteristischem Geruch vom spezifischen Gewicht 1,05. Er siedet bei 179°, ist in Wasser etwa im Verhältnis 1 : 30 löslich.

Nach Cooper<sup>3)</sup> ist die bactericide Wirkung gegenüber Typhusbacillen 10 mal so stark wie die des Phenols.

Höheren Pflanzen gegenüber ist der Aldehyd ein starkes Gift, wie sowohl Inoculationsversuche bei Mais und Bohnen [Ciamician u. Ravenna<sup>4)</sup>] als auch die Wirkung der Dämpfe auf Weizenpflänzchen [Coupin<sup>5)</sup>] beweist.

Beim Frosch ist eine Einspritzung von 1 ccm einer 2proz. Lösung ohne Wirkung. Die Injektion von 0,1—0,3 ccm der reinen Substanz bewirkt vollständige Lähmung ohne Spur von klonischen Zuckungen (Baglioni l. c.). Nach „größeren“ Dosen sah Kobert<sup>6)</sup> Krämpfe auftreten.

Über Giftwirkungen und die Höhe giftiger Dosen bei Säugetieren scheinen keine genaueren Angaben vorzuliegen. R. Cohn<sup>7)</sup>, der an einen Hund täglich 10 g verfütterte, macht keine Angaben über Vergiftungserscheinungen, während Kaninchen nach subcutaner Einspritzung von 2 mal täglich 1,4 g unter den Erscheinungen von Entkräftung, Lähmung, Tremor, Durchfall, Nephritis,

<sup>1)</sup> M. Nencki, Inaug.-Diss. 1870. Opera omnia I, 21.

<sup>2)</sup> J. Baer u. W. Meyerstein, Archiv f. experim. Pathol. u. Pharmakol. **63**, 441 (1910).

<sup>3)</sup> E. A. Cooper, Biochemical. Journal **7**, 186, 1913, dort. Lit.

<sup>4)</sup> G. Ciamician u. C. Ravenna, Gaz. chim. ital. **38**, I, 682; zit. n. Chem. Zentralbl. **1908**, II, 806.

<sup>5)</sup> H. Coupin, Compt. rend. Acad. d. Sciences **151**, 1066 (1910).

<sup>6)</sup> R. Kobert, Lehrbuch d. Intoxikationen, S. 117.

<sup>7)</sup> R. Cohn, Zeitschr. f. physiol. Chem. **14**, 203 (1889).

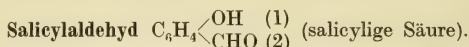


eins auch von Hämoglobinurie, starben. Kobert<sup>1)</sup> beobachtete bei Kaninchen auch zentrale epileptiforme Krämpfe, wenn er größere Dosen gab. Das Auftreten von Krämpfen hängt vielleicht hier wie nach der Benzoesäureverabreichung (s. S. 98) davon ab, ob die aus dem Benzaldehyd im Organismus entstehende Benzoesäure entgiftet werden kann.

Verhalten im Stoffwechsel: Die hauptsächliche Umwandlung, die der Benzaldehyd im Organismus von Säugern erleidet, ist, wie schon Wöhler und Frerichs<sup>2)</sup> festgestellt haben, die Oxydation zu Benzoesäure und Paarung mit Glykokoll zu Hippursäure. Daneben kann beim Hund auch Paarung mit Glykuronsäure auftreten [v. Mering<sup>3)</sup>, Siebert<sup>4)</sup>]. Die Paarung erfolgt wahrscheinlich z. T. mit Benzoesäure zu Benzoe-Glykuronsäure (s. oben bei Benzoesäure), z. T. mit durch Reduktion entstandenem Benzylalkohol (Siebert). Im Harn von Hunden fand R. Cohn in geringer Menge (ca. 4% der verfütterten Aldehydmenge) Benzamid.

Außerhalb des Körpers kann der Aldehyd unter Einwirkung von Leberbrei oder Leberpreßsaft sich im Sinne der Cannizzaroschen Umlagerung in Benzoesäure und Benzylalkohol umsetzen [Parnas<sup>5)</sup>].

Mit 1proz. Blutlösung bildet Benzaldehyd nach Kobert (l. c.) Methämoglobin.



Der in zahlreichen ätherischen Ölen, namentlich in Spiraeaarten, vorkommende Aldehyd wird durch Spaltung und Oxydation von Salicin mit Chromsäuremischung und Destillation des mit Wasserdämpfen flüchtigen Aldehyds gewonnen. Das angenehm riechende Öl siedet bei 197°, ist ziemlich löslich in Wasser, mit Alkohol und Äther mischbar.

Auf Fäulnisbakterien und Schimmelpilze wirkt Salicylaldehyd stark entwicklungshemmend [Salkowski<sup>6)</sup>, Bokorny<sup>7)</sup>]. Schimmelbildung unterblieb in den Nährlösungen von Bokorny bei einem Gehalt von 0,02%. — Eine 1proz. Lösung mit dioxystearinsäurem Kali als Lösungsmittel tötet Staphylokokken in 35 Minuten ab [Laubenheimer<sup>8)</sup>].

Für höhere Pflanzen ist der Aldehyd, der sich im Erdboden findet, bei Züchtungsversuchen in Nährlösungen schon bei einer Konzentration von 1 : 100000 schädlich, von 1 : 10000 tödlich [Skinner<sup>9)</sup>].

Beim Frosch bewirkt Injektion einer Emulsion des Aldehyds in den Lymphsack schnell ataktische Schwäche, dann vollständige motorische Lähmung zentralen Ursprungs, keine Erregung, keine Krämpfe. Die peripheren Nerven bleiben noch erregbar, wenn die Rückenmarkslähmung schon eingetreten ist (Modica<sup>10)</sup>, Binet l. c.).

<sup>1)</sup> Zit. n. Kunkel, Handbuch d. Toxikologie S. 551.

<sup>2)</sup> Wöhler u. Frerichs, Ann. d. Chem. **65**, 337 (1848).

<sup>3)</sup> J. v. Mering, Pflügers Archiv **14**, 274 (1877).

<sup>4)</sup> C. Siebert, Über die nach Benzaldehyd- und Benzoesäurearreicherung im Harn auftretenden reduzierenden Substanzen. Inaug.-Diss. Königsberg i. Pr. 1901 (unter Jaffe).

<sup>5)</sup> J. Parnas, Biochem. Zeitschr. **28**, 274 (1910).

<sup>6)</sup> E. Salkowski, Zentralbl. f. med. Wissensch. **25**, 961 (1887) u. Virchows Archiv **157**, 416 (1889).

<sup>7)</sup> Th. Bokorny, Pflügers Archiv **73**, 555 (1889).

<sup>8)</sup> K. Laubenheimer, Phenol und seine Derivate S. 77.

<sup>9)</sup> J. J. Skinner, Chem.-Ztg. **1913**, 1485.

<sup>10)</sup> O. Modica, Ann. Chim. Farm. **26**, 289 (1896); zit. n. Chem. Zentralbl. **1897**, II, 500.

Die Ratte zeigt sehr bald nach der subcutanen Injektion einer Emulsion in Gummilösung geringe spastische Zuckungen und Zittern bei erhaltenem Sensorium und Fähigkeit, umherzulaufen. Nach größeren Dosen wächst die Schwäche, das Tier liegt auf der Seite unter ständigem Zittern mit über den Körper zerstreuten kleinschlägigen Zuckungen. Die Pupillen sind kontrahiert, die Augen tränen.

Bei der Sektion findet man eine nicht stark ausgesprochene Hyperämie der Eingeweide, einige Fetttropfchen in der Leber. Im Blut wurde weder im Körper noch im Reagensglas Methämoglobin gefunden.

Die tödliche Dosis für die Ratte beträgt 0,9—1,0 g pro kg (Binet).

Marmé<sup>1)</sup> sah bei innerer Gabe vom Natriumsalz des Aldehyds an Hunden, Kaninchen und Ziegen lokal reizende Wirkung, vom Rückenmark ausgehende Konvulsionen und Tod durch Synkope oder Asphyxie. Dakin<sup>2)</sup> fand, daß ein Kaninchen nach 3 g (als Natriumsalz per os) in 5 Stunden starb.

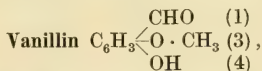
Auffallende Widersprüche weist die Literatur über das Verhalten des Aldehyds im Tierkörper auf. Während Wöhler und Frerichs (l. c.) und Marmé angeben, daß er im wesentlichen unverändert in den Harn übergeht, und Salicylsäure in größeren Mengen nicht nachweisen konnten, hat Dakin beim Kaninchen und Baumgarten<sup>3)</sup> beim Menschen (nach 5 g per os) im wesentlichen Salicylsäure, dagegen Salicylaldehyd höchstens in geringen Mengen im Harn gefunden.

Die älteren Angaben sind um so merkwürdiger, weil der Salicylaldehyd nach Schmiedeberg<sup>4)</sup>, Jaquet<sup>5)</sup>, Abelous und Biarnès<sup>6)</sup>, Salkowski<sup>7)</sup> u. a. unter dem Einfluß der Oxydationsfermente tierischer Gewebe leicht in Salicylsäure übergeht, und die restlose Oxydation zu Salicylsäure von Baumgarten auch im Organismus des diabetischen Menschen und pankreasdiabetischen Hundes festgestellt ist.

Der Aldehyd hemmt in der durchbluteten Hundeleber die Oxydation von Oxybuttersäure zu Acetessigsäure etwas schwächer als Saligenin, erheblich stärker als Salicylsäure (Baer und Meyerstein l. c.).

Von weiteren aromatischen Aldehyden sind wegen ihrer Bedeutung in der Parfüm- und Nahrungsmittelindustrie sowie auch zur Feststellung der Beziehungen zwischen Konstitution und Wirkung

Periponal und Vanillin etwas eingehender toxikologisch geprüft.



der Methyläther des Protokatechualdehyds, der den trockenen Früchten der *Vanilla planifolia* den charakteristischen Geruch verleiht und in kleinen Mengen im Pflanzenreich verbreitet ist, krystallisiert in Nadeln vom Schmelzpunkt 80—81°, die sich in Wasser wenig lösen.

<sup>1)</sup> W. Marmé, Nachr. d. Kgl. Ges. d. Wiss. Göttingen 1878, Nr. 7 u. 9; zit. n. Malys Jahresber. 8, 192.

<sup>2)</sup> H. D. Dakin, Journ. of biol. chem. 8, 24 (1910).

<sup>3)</sup> O. Baumgarten, Zeitschr. f. experim. Pathol. u. Ther. 2, 53 (1906).

<sup>4)</sup> O. Schmiedeberg, Archiv f. experim. Pathol. u. Pharmacol. 14, 288 u. 379 (1881).

<sup>5)</sup> Jaquet, ebenda 29, 386 (1892).

<sup>6)</sup> Abelous u. Biarnès, Arch. d. physiol. (1894), 591.

<sup>7)</sup> E. Salkowski, Virchows Archiv 147, 1 (1897).

Es macht nach Binet<sup>1)</sup>, bei Fröschen in den Lymphsack injiziert, Pulsverlangsamung, Erlöschen der Reflexe, Rückenmarkslähmung bei erhaltener Erregbarkeit der peripheren Nerven. Tritt Erholung ein, so beobachtet man zuweilen ein Stadium der Ataxie mit Zittern, gelegentlich auch tetanische Zukun- gen.

Bei der Ratte und dem Meerschweinchen tritt nach subcutaner oder intraperitonealer Einspritzung ebenfalls Lähmung auf ohne Krämpfe und Zittern, nur gelegentlich sind vereinzelte leichte Muskelzuckungen wahr- nehmbar. Die tödliche Dosis beträgt 1,2—1,5 g pro kg. Nach Preuße<sup>2)</sup> waren 2 g per os beim Kaninchen ohne Wirkung, bei fortgesetzter Darrei- chung trat verminderte Freßlust und am 10. Tage nach im ganzen 20 g der Tod ein.

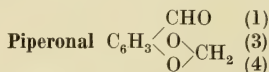
In Selbstversuchen von Schultz<sup>3)</sup> verursachten Dosen bis 1 g keine Stö- rungen.

Die in der Literatur mehrfach beschriebenen Vanilleis-Vergiftungen und gewerbliche Vergiftungen beim Ausladen von Vanille (s. Kobert, Intoxi- kationen, S. 143) sind demnach nicht durch Giftwirkungen des Vanillins zu erklären.

Im Organismus des Kaninchens wird Vanillin zu Vanillinsäure  $C_6H_3 \begin{matrix} \text{COOH} (1) \\ \text{OCH}_3 (3) \\ \text{OH} (4) \end{matrix}$

oxydiert, die z. T. mit Schwefelsäure (Preuße), z. T. mit Glykuronsäure [Kotake<sup>4)</sup>] gepaart im Harn erscheint.

Schon 0,01 g Vanillin bewirken beim Hunde vom Magen aus ein starkes Ansteigen der Leukocytenzahl im Blut [Pohl<sup>5)</sup>].



der Methylenäther des Protocatechualdehyds, auch Heliotropin genannt, kommt in den Früchten der *Vanilla pompona*, in mehreren ätherischen Ölen und Blüten, wahrscheinlich auch in *Heliotropium peruvianum* vor. Es bildet Krystalle vom Schmelzpunkt 37° und löst sich in 500—600 Teilen kalten Wassers. Wegen des Heliotropgeruches findet es in der Parfümerieindustrie Verwendung.

Nach Friedemann<sup>6)</sup> wirken 0,2—0,3 proz. Piperonalösungen hemmend auf die faulige Zersetzung von Harn und Fleisch sowie auf die Pepsin- und Pan- kreasverdauung, dagegen nicht auf die alkoholische Zuckergärung. Wimmer<sup>7)</sup> bestätigte diese Resultate und stellte auch eine Hemmung der Milchsäure- gärung fest.

Die Wirkungen beim Frosch, Meerschweinchen und der Ratte sind gleichartig wie die des Vanillins, aber die Substanz ist noch weniger giftig. Bi net

<sup>1)</sup> P. Binet, Rev. de la Suisse Méd. (1896) u. Travaux du lab. d. thérapeut. 3, 64 (1896) dort Lit.

<sup>2)</sup> C. Preuße, Zeitschr. f. physiol. Chemie 4, 209 (1880).

<sup>3)</sup> A. Schultz, Über die Wirkung des Vanillins. Inaug.-Diss. Würzburg 1892; zit. n. Kunkel.

<sup>4)</sup> Y. Kotake, Zeitschr. f. physiol. Chemie 45, 320 (1905).

<sup>5)</sup> R. Pohl, Archiv f. experim. Pathol. u. Pharmacol. 25, 51 (1889).

<sup>6)</sup> Friedemann, Pharmakologische Untersuchungen über die Piperinsäure und das Piperonal. Inaug.-Diss. Berlin 1893.

<sup>7)</sup> O. Wimmer, Weitere experimentelle Untersuchungen über das Piperonal. Inaug.-Diss. Berlin 1887.



gibt als tödliche Dosis für die weiße Ratte 1,5—1,7 g pro kg bei intraperitonealer Injektion in Gummilösung an. Im Harn trat Eiweiß, aber kein Blut auf. Das Blut war spektroskopisch unverändert (Binet). Beim Hund bewirkt es nach größeren Dosen Erbrechen [Kleist<sup>1)</sup>].

Nach einer Gabe von 0,1—1,0 g an Kaninchen von 1½—2 kg mit der Schlundsonde wird nach Wimmer die Verdauungstätigkeit, Ernährung und das Allgemeinbefinden nicht gestört. In allen Fällen trat eine Temperaturerniedrigung von 0,3—0,8° innerhalb 2 Stunden ein; nach Dosen von 1,5—2,5 g, wenn die Tiere überlebten, sank die Temperatur um 1,1—1,6°. Niemals war die Respiration beeinflusst, der Puls war meist verlangsamt. Nach tödlichen Gaben (2—2,5 g für Tiere von 1200—1450 g) trat Abkühlung bis auf 30,5° ein, motorische Lähmung bei erhaltener Sensibilität und Reflexerregbarkeit, Inkontinenz des Urins, Dyspnöe mit folgender Atemlähmung. Die Pupillen waren anfangs stark verengt, dann reaktionslos auf Lichtreiz, das obere Lid fiel herab, die Bulbi wurden unbeweglich und traten stark hervor, und schließlich waren die Pupillen stark erweitert.

Im Kymographionversuch übten 1—1,5 g Piperonal keinen deutlichen Einfluß auf den Blutdruck aus.

Nach Heffter<sup>2)</sup> vertrug ein Kaninchen 4 g per os ohne Krankheitserscheinungen, ein Mensch ca. 10 g in alkoholischer Lösung ohne Störung des Befindens.

Im Harn des Kaninchens wurde Piperonylsäure ungepaart gefunden (Heffter), ein Teil scheint nach Wimmer unverändert ausgeschieden zu werden.

Bei kranken, fiebernden Hunden trat nach 1—2 g, die ohne Erbrechen vertragen wurden, meist erheblicher Abfall der Temperatur um 0,5—2,2° ein.

### Aromatische Ketone.

#### Acetophenon $C_6H_5 \cdot CO \cdot CH_3$

bildet große Blätter vom Schmelzpunkt 20,5° und Siedepunkt 202°. Es kommt wahrscheinlich in ätherischen Ölen vor und ist unter dem Namen Hypnon von Dujardin-Beaumetz und Bardet als Schlafmittel empfohlen worden. Es ist schwer löslich in Wasser, in Fetten sehr leicht löslich.

Nach Baglioni (l. c.) ruft es beim Frosche, in kleinen Mengen unter die Haut gespritzt, sofort tiefe Lähmung hervor ohne eine Spur von klonischen Zuckungen vor oder nach der Lähmung. Auch bei der Durchspülung des Frosches (s. bei Chinon) verhält es sich ebenso. Die Lähmung ist durch Durchspülung mit reiner Blutmischung aufhebbar; auch während der Erholung treten keine Zuckungen auf.

Nach Laborde<sup>3)</sup> treten beim Frosch an der Injektionsstelle lokale Wirkungen auf: Contractur der Pfote, Entfärbung der Gewebe, Lähmung durch vollkommenen Verlust der motorischen Erregbarkeit des Nerven und der Kontraktilität der betroffenen Muskeln. Während die allgemeine Lähmung unter Erlöschen der Reflexe sich einstellt, stellen sich charakteristische Veränderungen in der Herztätigkeit ein: Nach einer momentanen Verstärkung wird die Herz-

<sup>1)</sup> H. Kleist, Beiträge zur Kenntnis des pharmakol. u. physiol.-chemischen Verhaltens einiger flüchtiger Stoffe. Inaug.-Diss. Rostock 1903.

<sup>2)</sup> A. Heffter, Archiv f. experim. Pathol. u. Pharmacol. **35**, 349 (1895).

<sup>3)</sup> V. Laborde, Compt. rend. Soc. d. Biol. **37**, 725 (1885).

kontraktion schwächer, die Diastole setzt allmählich mehr und mehr aus, und das Herz steht schließlich in Systole fast leer still.

Meerschweinchen werden durch subcutane Einspritzung von  $\frac{1}{2}$ —1 ccm reinen Acetophenons in tiefen Schlaf versetzt, der in Coma und Tod nach einigen Stunden übergeht. Die Reflexe sind zu Beginn während des Schlafes lebhaft und erlöschen allmählich einschließlic des Lidreflexes. Atmung und Puls sind anfangs beschleunigt, zugleich treten leichte krampfartige Zuckungen in den Pfoten und zuweilen im ganzen Körper auf, die Temperatur sinkt ab.

Die Sektion ergibt Kongestion der Lungen mit subpleuralen Blutaustritten, an der Injektionsstelle entzündliche Reizung des Gewebes.

Mit nicht tödlichen Dosen ist auch keine deutliche schlafmachende Wirkung zu erzielen.

Das gleiche gilt auch vom Hunde nach subcutaner Injektion. Vom Magen aus bewirkt ca. 0,1 g pro kg Erbrechen und keine Erscheinungen außer einer Pupillenerweiterung.

Intravenös rief 1 ccm bei einem Hunde von 17 kg tiefen Schlaf, völlige Anästhesie und Analgesie, Pupillenerweiterung mit Abschwächung des Lidreflexes und wesentliche Veränderung in Atmung und Kreislauf hervor. Der Blutdruck sinkt anscheinend infolge abgeschwächter Herztätigkeit, die wohl z. T. durch die Unregelmäßigkeit und bei wiederholter Injektion folgende Lähmung der Atmung bedingt ist. Einige Zeit nach der Injektion erwacht das Tier aus dem Schlaf, zeigt Zitterbewegungen und Koordinationsstörungen wie im Rausch und geht schließlich nach 6—10 Stunden zugrunde. Die Autopsie ergibt Blutungen in Lunge, Leber und Nieren. Etwa eine Stunde nach der Einspritzung wird der Harn eiweißhaltig, später blutig (Laborde).

Die Blutgase werden nach intravenöser Acetophenoneinspritzung (2 ccm bei einem Hunde von 12 kg) in der Weise verändert, daß der Sauerstoff um etwa 20% ab-, die Kohlensäure um etwa 10% zunimmt. Die Differenz im O-Gehalt zwischen Arterien- und Venenblut ist nach der Einspritzung größer als in der Norm, die Gewebe verzehren mehr Sauerstoff. Nach kleineren Dosen, die keine Asphyxie hervorrufen, kann die Differenz dagegen verringert sein. Der Blutzucker ist nach der Einspritzung erhöht. Spektroskopisch zeigt das Blut keine Veränderungen [Laborde und Quinquaud<sup>1)</sup>].

Eine Methode, mit Acetophenon bei Hunden Schlaf durch nicht letale Dosen zu erzielen, fand Grasset<sup>2)</sup> in der Injektion in die Luftröhre durch die Haut hindurch (0,25 g für einen Hund von 12—14 kg).

Am Menschen konnten Mair et Combale<sup>3)</sup> nach Einnahme von 0,1—0,6 ccm keine hypnotische Wirkung feststellen, dagegen öfters eine Verminderung des Hämoglobins und mäßige Lähmungswirkungen auf die Muskeln.

Die Ausscheidung des Acetophenons im Harn erfolgt beim Hund in Form von Hippursäure [Nencki<sup>4)</sup>], in kleinen Mengen wird auch eine gepaarte Glykuronsäure ausgeschieden [Sundvik<sup>5)</sup>]. In dieser Verbindung, die beim Kaninchen etwas reichlicher auftritt, ist nach Neubaue<sup>6)</sup> wahrscheinlich Methylphenylcarbinol, das durch Reduktion entstanden ist, der Paarling.

<sup>1)</sup> Laborde u. Quinquaud, *Compt. rend. Soc. Biol.* **38**, 209 (1886).

<sup>2)</sup> Grasset, ebenda **37**, 750 (1885).

<sup>3)</sup> Mair et Combale, *Compt. rend. Acad. d. Sciences* **102**, 178 (1886).

<sup>4)</sup> M. Nencki, *Journ. f. prakt. Chemie* **18**, 288 (1878).

<sup>5)</sup> E. Sundvik, *Monographie, Helsingfors* 1886; zit. n. *Malys-Jahresber.* **16**, 76.

<sup>6)</sup> O. Neubaue, *Archiv f. experim. Pathol. u. Pharmakol.* **46**, 133 (1901).

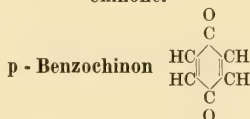
**Äthylphenylketon**  $C_6H_5 \cdot CO \cdot C_2H_5$   
**und Propylphenylketon**  $C_6H_5 \cdot CO \cdot C_3H_7$

wirken nach Albanese und Barabini<sup>1)</sup> im gleichen Sinne wie Acetophenon, aber langsamer und erst in höheren Gaben giftig bzw. tödlich. 1,75 g der Äthylverbindung pro kg rufen bei Säugetieren tiefen Schlaf von 9stündiger Dauer hervor; dabei sind Blutdruck, Pulsfrequenz und Pulsgröße normal, und selbst nach längerem Gebrauch erholen sich die Tiere am nächsten Tage. Von der Propylverbindung bewirken 1,8 g pro kg einen leichten Schlaf von 4 Stunden, 2,5 g den Tod, der unter Erlöschen der Reflexe, Speichelfluß und Bewußtseinsverlust auftritt. Kleine Dosen aller 3 Ketone führen zu rapider Abmagerung.

Benzophenon  $C_6H_5 \cdot CO \cdot C_6H_5$  wird von Albanese und Barabini als unwirksam bezeichnet.

Auch eine Anzahl am Benzolkern hydroxylierter aromatischer Ketone sind von Nencki und seinen Schülern auf ihr Verhalten im Stoffwechsel untersucht worden, ohne daß nach den einverleibten Mengen toxische Erscheinungen festgestellt wurden (s. Heffter l. c.).

**Chinone.**



Das aus Anilin durch Oxydation mit Chromsäuremischung dargestellte Chinon,  $C_6H_4O_2$  bildet, aus Wasser krystallisiert, gelbe, monokline Prismen vom Schmelzpunkt  $115,7^\circ$ , die namentlich unter vermindertem Druck leicht sublimieren. Sein Geruch ist durchdringend, an Chlor erinnernd. Es löst sich in kaltem Wasser schwer, in physiologischer Kochsalzlösung im Verhältnis 1 : 100 [S. Cohn<sup>2)</sup>], leicht in heißem Wasser, Alkohol und Äther. Es wirkt stark oxydierend, wobei es zu Hydrochinon oder Chinhydron reduziert wird. Mit Ammoniumsalzen und zahlreichen stickstoffhaltigen organischen Verbindungen, auch Aminosäuren [Wurster<sup>3)</sup>], gibt es Farbenreaktionen [O. Schulz<sup>4)</sup>, M. Raciborski<sup>5)</sup>], Wolle wird durch Chinon echt gefärbt<sup>6)</sup>.

Chinon ist von Béhal und Phisalix<sup>7)</sup> im Hautsekret des Myriapoden *Julus terrestris* nachgewiesen, und Beyerinck<sup>8)</sup> zeigte, daß der Bodenzpilz

<sup>1)</sup> Albanese u. Barabini, *Annali di Chim. e. di Farmacol.* **15**, 225; zit. n. *Malys Jahresber.* **1892**, 79.

<sup>2)</sup> S. Cohn, Über das Verhalten des Chinons im tierischen Organismus. Inaug.-Diss. (unter Jaffé). Königsberg 1893.

<sup>3)</sup> C. Wurster, *Zentralbl. f. Physiol.* **1**, 195 (1887) u. **2**, 590 (1888).

<sup>4)</sup> O. Schulz, Untersuchungen über die Wirkung des Chinons und einiger Chinon-derivate. Inaug.-Diss. (unter Nasse), Rostock 1892.

<sup>5)</sup> M. Raciborski, *Anzeiger Akad. Wiss. Krakau* **1906**, 553; zit. i. *Chem. Zentralbl.* **1907**, I, 1595.

<sup>6)</sup> Lit. s. bei W. Suida, *Zeitschr. f. physiol. Chemie* **85**, 308 (1913). Über die Theorie der Färbung (der Haut) durch Chinon s. E. O. Sommerhoff, *Annali chim. appl.* **2**, 12; zit. n. *Chem. Zentralbl.* **1917**, I, 1167.

<sup>7)</sup> Béhal u. Phisalix, *Compt. rend. Acad. Acad. d. Sciences* **131**, 1004 u. 1036 (1900).

<sup>8)</sup> Beyerinck, *Arch. néerland. d. scienc. exact.* 1900, 326; zit. n. *Malys Jahresber.* **30**, 531 u. *Zentralbl. f. Bakt.* **6**, II, 1 (1899).



*Streptothrix chromogenes* Gasperini im Boden wahrscheinlich auf Kosten von Eiweißsubstanzen Chinon bilden kann, ein Vorgang, der vielleicht bei der Humusbildung in Wald- und Gartenerde von Bedeutung ist<sup>1)</sup>.

**Wirkung auf Eiweißkörper.** Gelatine, die mit Chinonlösung übergossen wird, färbt sich langsam gelb bis dunkelbraun und verliert die Fähigkeit, sich in kochendem Wasser zu lösen. Gekochtes Hühnereiweiß nimmt unter Dunkelbraunfärbung Chinon auf, und die vom überschüssigen Chinon befreite Verbindung widersteht der Einwirkung von Trypsin und Pepsin. Frisches Hühnereiweiß gesteht durch Einwirkung von Chinonlösung zu einer braunen Gallerte (Schulz). Die gefärbten Eiweißverbindungen können durch längeres Waschen mit Wasser oder Alkohol nicht entfärbt werden. Sie weichen in Löslichkeit und Fällbarkeit von den Ausgangs-Eiweißkörpern ab. Es bilden sich offenbar chemische Verbindungen, die bei Anwesenheit von viel Formaldehyd nicht zustande kommen. Wahrscheinlich reagieren die  $\text{NH}_2$ - oder  $\text{NH}$ -Gruppen der Aminosäuren und Eiweißkörper mit den CO-Gruppen der Chinone [Cooper<sup>2)</sup>]. Hämoglobin wird unter Bildung von Hydrochinon in Methämoglobin verwandelt und weiter derart gespalten, daß sich Chinoneiweiß gallertig ausscheidet und in der Gallerte Hämatin durch Reduktion spektroskopisch nachweisbar ist. Hämatin selbst scheint durch Chinon noch weiter oxydiert zu werden, wobei Hydrochinon und Chinhydron entstehen, und eine Verbindung mit Chinon einzugehen (Schulz). Die Bildung von Methämoglobin im Blut außerhalb des Körpers sowie aus Hämoglobin nach Reduktion mit Wasserstoff geht nach Heubner<sup>3)</sup> momentan vor sich.

Bringt man überlebende Organe in Chinonlösungen, so sterben sie schnell ab und färben sich schnell und intensiv braun. Die Gewebe, namentlich Haut und Muskulatur, werden spröde und brüchig, ganze Extremitäten starr. Dabei sind die Formen der Gewebelemente wenig verändert. Die Gewebe werden gegen Essigsäure und andere Reagenzien widerstandsfähig. Die Blutkörperchen in Geweben und Blut, das mit Chinon versetzt ist, sind in ihrer Form meist gut erhalten, Fibrinfasern im Plasmagerinnsel und im Innern von Capillaren werden fixiert.

**Wirkung auf Mikroorganismen.** Die Beobachtung von Schulz, daß unter der Einwirkung von Chinon stehendes Eiweiß nicht fault, beweist, daß ihm desinfektorische Wirkung zukommt. Auch Furuta betont diese und weist darauf hin, daß sie beim Entstehen des Chinons im Boden für dessen Flora und Fauna von Bedeutung sein kann. Staphylokokken gegenüber ist Chinon 10 mal so stark keimtötend wie Phenol (Cooper).

**Vergiftungsbild.** Bei Fröschen machen sich zunächst nach subcutaner Injektion Schmerzäußerungen geltend. Die Tiere krümmen sich, sperren das Maul auf und machen heftige Sprünge. An der Injektionsstelle färbt sich das Gewebe, und die Gefäße sind mit Blut gefüllt. Die Atmung stockt. Es treten klonische Krämpfe auf, die willkürlichen Bewegungen sind gelähmt (Schulz, Cohn). Die Krämpfe werden zentral ausgelöst, denn sie treten auch nach Abbindung der Gefäße in einem Bein in diesem auf und bleiben nach Durchschneidung des Nerv. ischiadicus in dem betreffenden Beine aus. Die Leitfähigkeit der Nerven und Erregbarkeit der Muskeln bleibt erhalten. Die Pulszahl und die Kraft der Herzkontraktionen nimmt allmählich ab. Im Blut ist Methämo-

<sup>1)</sup> Vgl. dagegen T. Furuta, Bull. Coll. Agric. Tokio 4, 407; zit. n. Chem. Zentralbl. 1902, II, 385.

<sup>2)</sup> E. A. Cooper, Biochemical Journ. 7, 186, 1913 (dort. Lit.).

<sup>3)</sup> W. Heubner, Archiv f. experim. Pathol. u. Pharmakol. 72, 239 (1913).

globin nachweisbar (Cohn). Bei einem Versuchstier beobachtete Cohn einen Erguß im Perikard, Schulz gibt als regelmäßigen Befund allgemeines Körperödem an. — 1 ccm gesättigte Chinon-Kochsalzlösung tötet in einigen Stunden.

Säugetiere zeigen bei Fütterung und subcutaner Injektion ähnlich wie die Frösche deutliche lokale Reizwirkungen, starke Schmerzäußerungen nach der Einspritzung, Verfärbung und Injektion des Gewebes; Hunde erbrechen.

Die resorptiven Wirkungen treten am reinsten bei intravenöser Injektion hervor: ein Kaninchen, dem in Abständen von 10 Minuten je 0,01 g Chinon in physiologischer Kochsalzlösung in die Vena jugularis eingespritzt wurde, starb nach im ganzen 0,06 g 70 Minuten nach der ersten Einspritzung. Die Pulsfrequenz nahm ab, die Atemfrequenz zu. Nach der fünften Injektion traten sofort kurz andauernde klonische Zuckungen auf, die sich nach der sechsten Einspritzung zu längerer Dauer entwickelten und gegen Ende zu allgemeinen Krämpfen steigerten. Der Tod erfolgte unter Erscheinungen von Lungenödem, Flüssigkeitsaustritt aus Mund und Nase. Im Blut war deutlich Methämoglobin nachweisbar (Cohn). Schulz hat bei seinen Versuchen vergeblich auf Methämoglobin gefahndet.

Bei Verabreichung per os und subcutaner Einspritzung wird durch größere Dosen das gleiche Vergiftungsbild hervorgerufen. Der Urin enthält Eiweiß, zuweilen auch Zucker (?). In einem Fütterungsversuch am Hund (Cohn) trat erst am 14. Tage Eiweiß im Urin auf, nachdem in steigenden Dosen 7,6 g verfüttert waren. Da aber öfters Erbrechen stattfand, sind Schlüsse auf die Größe der toxischen Dosis nicht zulässig.

Die Sektion eines Kaninchens, das Chinon in Kapseln erhalten und eine davon zerbissen hatte, zeigt die charakteristischen nekrotisierenden Wirkungen. Die mit dem Chinon direkt in Berührung gekommenen Gewebe, besonders Zunge, Oesophagus und Magen, weisen weit verbreitete Nekrosen, die sich bis in die Muskelschicht hinein erstreckt, auf. Ähnlich wie bei den in Chinonlösung verbrachten Organen ist der gröbere Aufbau wohl erhalten, die Schleimhaut ist braun gefärbt, geschwellt, die Gefäße injiziert, die Kerne der Epithelzellen haben ihre Färbbarkeit verloren. Die Nieren sind ebenfalls gefärbt, hauptsächlich an der Peripherie, zeigen keine Epithelnekrosen und an den nicht gefärbten Stellen kleinzellige Infiltrationsherde, teils intertubulär, teils um die Glomeruli herum.

Das gesamte Vergiftungsbild dürfte wohl als Kombination der Blutgiftwirkung (Methämoglobinbildung) mit direkter Nervenwirkung — namentlich mit Rücksicht auf die Resultate bei Fröschen — anzusehen sein. Die Wirkungen auf das Zentralnervensystem treten vielleicht am besten bei der von Baglioni<sup>1)</sup> für zahlreiche aromatische Substanzen angewandten Durchspülung des Frosches in die Erscheinung. In diesen Versuchen wird unter Ausschaltung des Herzens der Frosch mit einer Mischung von gleichen Teilen defibriniertem, koliertem Ochsenblut und physiologischer Kochsalzlösung von der Aorta communis aus durchspült, indem ein rhythmisch arbeitender Motor die Aufgabe des Herzens übernimmt. Die Durchspülung kann abwechselnd mit der gifthaligen und giffreien Flüssigkeit erfolgen. Wird ein Frosch mit einer Chinon-Blutmischung (2 : 400 oder 1 : 600) durchspült, so gerät nach 2—3 Pumpenstößen das ganze Tier in unaufhörliche, stürmische, fibrilläre Zuckungen, die in ihrer höchsten

<sup>1)</sup> S. Baglioni, Zeitschr. f. allg. Physiol. 3, 313.

Entwicklung sogar tetanisch aussehen. Die Zuckungen treten auch in einem Bein mit unterbundener Arteria ischiadica auf. Auf das Stadium der fibrillären Zuckungen folgt Erschöpfung und Tod. — Durchspült man nach dem Eintritt der fibrillären Zuckungen mit giftfreier Lösung, so verschwinden sie allmählich, und es hinterbleibt völlige Unerregbarkeit bei stärkster Dosis, bei schwächerer Vergiftung tritt allmählich Erholung ein unter Andeutung von klonischen Zuckungen, die, von den fibrillären deutlich verschieden, bei ganz schwacher Vergiftung (0,0025% Chinon) das einzige Symptom bilden. Baglioni faßt die fibrillären Zuckungen, die er unter allen untersuchten Substanzen nur nach Chinon bei der Durchspülung auftreten sah, als eine direkte Wirkung der stark oxydierenden Substanz auf die Zellen des Zentralnervensystems auf.

Als Stoffwechselprodukt ist im Urin des Hundes von Cohn Hydrochinon nachgewiesen worden, das wahrscheinlich gepaart ausgeschieden wird. Wenigstens ist beim Kaninchen nach Chinonverabreichung eine erhebliche Vermehrung der gepaarten Schwefelsäure festgestellt.

**Toluchinon**  $C_6H_3 \cdot CH_3O_2$  verhält sich in seinen Farbreaktionen, in seiner Einwirkung auf Eiweißkörper und Blutfarbstoff außerhalb des Körpers und in seinen Giftwirkungen auf Frösche — Versuche an Säugetieren liegen nicht vor — dem Chinon sehr ähnlich (Schulz).

**Trichlorchinon**  $C_6HCl_3O_2$  und **Tetrachlorchinon** oder **Chloranil**  $C_6Cl_4O_2$ . Trichlorchinon fällt Eiweiß nicht, die Mischung färbt sich allmählich rotbraun, wohl durch Bildung von Chloranilsäure, die sich schon mit Wasser färbt. Im Blut bewirkt es Methämoglobinbildung und hält die Fäulnis hintan. — Beim Hunde tritt nach 1,5 g starker Durchfall und Eiweiß im Urin auf; der dunkel gefärbte Urin enthält Glykuronsäuren.

Chloranil wirkt ebenso, nur langsamer, namentlich bei der Methämoglobinbildung, und nicht fäulniswidrig. Es wird im Harn des Hundes wahrscheinlich in Tetrachlorhydrochinon-Schwefelsäure bzw. Glykuronsäure umgewandelt (Schulz).

**Dichlordioxychinon** oder **Chloranilsäure**  $C_6Cl_2(OH)_2O_2$  gibt, zu Eiweißlösungen in Krystallen zugesetzt, eine Fällung; ihre Salze fallen Eiweiß nicht, und sie bildet kein Methämoglobin.

1 g chloranilsaures Natron rief bei einem großen Hunde Eiweißausscheidung im Harn hervor, ohne sonst nachweisbare Giftwirkungen zu veranlassen. Im Ätherauszug des angesäuerten Harns wurde ein Silbernitrat reduzierender Körper nachgewiesen, der frische Harn gab Glykuronsäurereaktion.

## VIII. Nitrokörper der Benzolreihe.

(Abgeschlossen im Juni 1920.)

### 1. Nitrobenzol $C_6H_5NO_2$ .

Das Nitrobenzol wird im großen dargestellt, indem man in Benzol ein Gemenge von Salpetersäure und Vitriolöl fließen läßt, mit Wasser und Alkali mischt und rektifiziert, nachdem man zuvor unangegriffenes Benzol mit Wasserdämpfen übergetrieben hat. Es ist eine hellgelbe Flüssigkeit, die bei 3° erstarrt und bei 209° siedet. In Wasser ist es schwer, in Alkohol, Äther und Ölen leicht löslich. Wegen seines intensiven Geruchs nach Bittermandelöl findet es in der Parfümerieindustrie unter dem Namen „Mirbanessenz“ Verwendung und ist auch als Zusatz zu Likören gebraucht worden. Als Ausgangsmaterial für die Anilinfabrikation ist es ein technisch ungemein wichtiges Produkt, das



vielfach zu gewerblichen Vergiftungen Veranlassungen gegeben hat. Seine hohe Giftigkeit ist schon in den 50er Jahren erkannt worden.

**Allgemeines Vergiftungsbild:** Nach Guttman<sup>1)</sup> bewirkt bereits ein Tropfen Nitrobenzol, bei Fröschen in den Schlund gebracht, Mattigkeit, Verlust aller Beweglichkeit, Stillstand der Respiration und völlige Reaktionslosigkeit. Die Inhalation, falls ein Tropfen unter die Glasglocke gebracht wird, unter der die Tiere sitzen, läßt die gleichartigen Erscheinungen weniger deutlich hervortreten, aber die Tiere gehen stets in 3—4 Stunden zugrunde. Auch nach subcutaner Injektion (0,02 g) tritt allmählich fortschreitende Lähmung und Tod ein, ohne daß eine Spur von klonischen Zuckungen oder Krämpfen auftritt [Baglioni<sup>2)</sup>]. Nach Gibbs und Reichert<sup>3)</sup> wird vorübergehend die Reflexerregbarkeit gesteigert. Währenddessen können Krampfbewegungen eintreten. Darauf folgt Schwäche und allmähliches Schwinden der Reflexerregbarkeit. Die Atmungs- und Pulszahl ist vermehrt, die willkürliche Bewegung fällt bald aus, die Atmung erlahmt und schließlich hört auch der Herzschlag auf. Krämpfe kommen selten vor. Spritzt man ganz langsam 5 Tropfen Nitrobenzol einem Frosch in die Bauchvene, so ist das Tier nach 30 Sekunden unruhig, nach weiteren 1½ Minuten wird es ganz still. 5 Minuten nach der Injektion sind bereits die Reflexe überall sehr schlecht, am schlechtesten an den hinteren Extremitäten, am besten an den Augen. Noch besteht die Atmung, und das freigelegte Herz pulsiert normal. Das Blut ist ganz dunkel. 25 Minuten nach der Injektion sind alle Reflexe verschwunden; motorischer Nerv und Muskel sind intakt [Filehne<sup>4)</sup>]. Nach Binet<sup>5)</sup> verlieren die Muskeln (nach subcutaner Einspritzung) allmählich ihre Erregbarkeit, während das Herz noch regelmäßig, wenn auch verlangsamt, schlägt.

Aus den Beobachtungen an Warmblütern, von welchen Vögel (Hänflinge und Zeisige, Tauben, Hühner), Mäuse, Meerschweinchen, Kaninchen, Katzen, Hunde und Füllen als Versuchstiere herangezogen worden sind, ergibt sich, daß sowohl bei den verschiedenen Tierspezies (bzw. Klassen) wie auch bei verschiedenen Individuen der gleichen Spezies das Vergiftungsbild wechselnd ausfallen kann. Die Verschiedenheiten erstrecken sich hauptsächlich auf das Auftreten oder Fehlen von Krämpfen oder krampfartigen Zuckungen und auf die Geschwindigkeit des Eintritts von Vergiftungssymptomen.

Zwei typische Bilder seien hier wiedergegeben: Einem mittelgroßen Kaninchen wurde 1 ccm Nitrobenzol subcutan injiziert. Nach 3¼ Stunden wurde es auf der Seite liegend angetroffen. Die Extremitäten waren paretisch, die Hinterbeine wurden auf sensible Reize noch schwach angezogen, die Vorderbeine nicht. Die Augen waren geöffnet, die Pupillen reagierten; die Expirationsluft roch stark nach Nitrobenzol. Nach 5¼ Stunden bestand tiefer Sopor, Temperatur 33,8°, Puls 216, Respiration 54. Nach ca. 20 Stunden wurde das Tier totenstarr vorgefunden (Guttman).

Bei Hunden und Katzen, die 30—60 Tropfen per Schlundsonde erhalten hatten, skizziert Letheby [zit. nach Juedell<sup>6)</sup>] die Erscheinungen wie

<sup>1)</sup> Guttman, du Bois und Reicherts Archiv f. Anat. u. Physiol. 1866, S. 217.

<sup>2)</sup> S. Baglioni, Zeitschr. f. allg. Physiol. 3, 323 (1904).

<sup>3)</sup> W. Gibbs u. E. T. Reichert, Du Bois-Reymonds Arch. f. Physiolog. 1892, Suppl. 259.

<sup>4)</sup> W. Filehne, Archiv f. experim. Pathol. u. Pharmakol. 9, 329 (1878); dort Lit.

<sup>5)</sup> P. Binet, Travail d. lab. d. therap. d. Chèvre 3, 72 (1896).

<sup>6)</sup> G. Juedell, Die Vergiftung mit Blausäure und Nitrobenzol in forensischer Beziehung (Habilitationsschrift, Erlangen 1876), wo das ganze experimentelle Material und die klinische Kasuistik tabellarisch zusammengestellt ist.

folgt: Sehr bald vermehrte Speichelsekretion, Erbrechen selten, immer erst nach den Hirnerscheinungen; fast unmittelbar Lähmungen, Schwäche der Hinterfüße, Tiere fielen auf die Seite, Beine gestreckt, steif; dazwischen lebhaft Bewegungen der Beine und Strecken des Rückens wie bei einem Krampfanfall. Die Tiere gebärdeten sich verzweifelt, heulten, atmeten sehr erschwert, dabei wilde unregelmäßige Herzaktion; am Schlusse solcher Anfälle pflegte plötzlich Coma aufzutreten, die Augen blieben offen mit stark erweiterten Pupillen, die Conjunctiva war unempfindlich, alle Bewegungen hörten auf. Dieser Zustand ging direkt in den Tod über, der nach 25 Minuten bis 12 Stunden eintrat. Bei anderen Hunden und Katzen, die die gleichen Dosen erhalten hatten, war 19—72 Stunden lang höchstens ein leichtes Unbehagen zu beobachten, dann wurden sie plötzlich matt, fielen wie in einem epileptischen Anfall um, es entwickelten sich Paresen und die vorher geschilderten Erscheinungen, die nach mehreren Tagen mit dem Tode endeten.

Nach Filehne hängt der Erfolg, ob Krampferscheinungen neben den Lähmungen auftreten, in erster Linie von der Gabengröße und Resorptionsgeschwindigkeit ab. Gibt man Kaninchen kleine Dosen (bis zu 2 ccm) innerlich, oder kommt bei mittleren Gaben die Vergiftung nur allmählich zustande (s. u. Resorption), so tritt nur Lähmung in die Erscheinung. Bei schneller Vergiftung mit großen Gaben (7—10 ccm) kann man aber auch beim Kaninchen, zum mindesten angedeutet, zuweilen auch sehr ausgesprochene Krämpfe beobachten, besonders regelmäßig Opisthotonus, häufig Nystagmus. Die heftigsten Krämpfe lassen sich beim Kaninchen durch intravenöse Injektion schon von 1—3 Tropfen erzielen. In Fällen mit ausgesprochenen krampfhaften Erscheinungen sieht man bei Kaninchen die Pupillen oft erheblich, zuweilen bis aufs äußerste verengt, während bei langsamer Vergiftung Hunde, Katzen und Kaninchen äußerst erweiterte reaktionslose Pupillen zeigen. Deutlicher noch als bei Kaninchen zeigt sich bei Hunden die motorische Reizwirkung großer und schnell resorbierter Mengen. Bei rapidem Verlauf treten sofort heftige Krämpfe und Tod, bei minder plötzlicher aber noch schneller Entwicklung der Vergiftung, Erscheinungen, wie sie Letheby beschrieben, d. i. Krämpfe neben psychischer und motorischer Schwäche, auf, bei langsamer Vergiftung fehlen die Krämpfe ganz; Lähmung und Coma beherrschen das Bild, wie die meisten Autoren (s. Juedell) es geschildert haben. Bei Kaninchen, die von der Haut aus vergiftet wurden (Dambleff s. u. Resorption), trat von Krampferscheinungen nur Trismus auf und als weiterer regelmäßiger Symptomenkomplex Vortreten der Augäpfel, Pupillenerweiterung, Tränen- und Speichelfluß-Symptome, die man auf Sympathicusreizung beziehen könnte, wenn nicht die dünnflüssige Natur des reichlich fließenden Speichels dagegen spräche.

Die Vergiftungserscheinungen, die in zahlreichen Beobachtungen an Menschen festgestellt sind [nach Kobert<sup>1)</sup>], sind auf Grund einer Zusammenstellung Lewins bis 1884 51 Fälle und im nächsten Jahrzehnt etwa weitere 100 Fälle bekannt geworden), stimmen mit den Beobachtungen im Tierversuch gut überein. Juedell hebt die folgenden Symptome hervor: Subjektiv werden ein brennender Geschmack und ein Prickeln auf der Zunge sowie Störungen in den verschiedenen Sinnesempfindungen, wie Ameisenkriechen unter der Kopfhaut, Ohrensausen, Kopfschmerz, Schwindel, Druck in der Magengegend wahrgenommen. Von seiten des Zentralnervensystems stehen die Bewußtseinsstörungen, die in tiefes Coma übergehen können, im Vordergrund. Häufig ist

<sup>1)</sup> R. Kobert, Lehrbuch der Intoxikationen 2. Aufl. Bd. 2, S. 798. Stuttgart 1906.

die Reflexerregbarkeit dabei erloschen. Koordinationsstörungen manifestieren sich in taumelndem Gang, Krämpfen, Trismus, Opisthotonus, tetanischen Krämpfen der oberen Extremitäten oder auch als allgemeine Konvulsionen. Nur selten fehlen bei schweren Vergiftungen Krampferscheinungen ganz. Die Sprache ist oft unartikulierte und lallend. Die Augen zeigen zuweilen abnorme Bewegungen und Protrusio bulbi [Lewin und Guillery<sup>1)</sup>]; die Pupillen sind meist erweitert und reaktionslos. Nausea und Erbrechen, Dyspnoe, die im Coma in röchelnde verlangsamte Atmung übergeht, anfangs beschleunigter, schwacher, später verlangsamter, unregelmäßiger Puls finden sich in der Mehrzahl der Fälle. Ein recht konstantes Symptom ist die graublaue Verfärbung der Haut.

Bei späteren Beobachtern [E. Meyer<sup>2)</sup>, Malden<sup>3)</sup>] wird als ein weiteres intra vitam beobachtetes Symptom Verminderung der Erythrocyten und des Hämoglobingehaltes mit oder ohne Auftreten abnormer Formen und Vermehrung der Leukocyten angeführt.

Die Sektionsbefunde haben weder bei vergifteten Tieren noch bei Menschen viel Charakteristisches ergeben. Auffallend war fast stets Hyperämie im ganzen venösen Kreislauf, Ecchymosen der Schleimhaut des Magens und der angrenzenden Partien von Oesophagus und Duodenum, die Persistenz des Bittermandelölgeruchs in den Körperteilen und die weiter unten noch zu erörternde Beschaffenheit des (dunkelbraunen und schwer gerinnbaren) Blutes.

**Resorption und Ausscheidung.** Die Resorption des Nitrobenzols erfolgt nicht nur vom Verdauungstraktus und Unterhautzellgewebe aus, sondern auch durch die Lunge und durch die intakte Haut [Lewin<sup>4)</sup>, Zieger, Chilian, Kuhls, Niggemeier, Damblyff unter K. B. Lehmann<sup>5)</sup>]. Katzen vertragen eine Luft, die im Liter ca. 0,5 mg Nitrobenzol enthält, 6 Stunden gut, bei längerem Aufenthalt (7—9 Stunden) und höherem Nitrobenzolgehalt (0,6 mg) zeigen sie Vergiftungssymptome, Speichelfluß, Dyspnoe, Erbrechen, von denen sie sich am nächsten Tage erholen. Bei Kaninchen bleiben unter den gleichen Bedingungen Krankheitserscheinungen aus.

Von der unverletzten Haut aus wirkten 50 g bei einer Katze in 6½ Stunden tödlich, bei Kaninchen 20 g in 8½, 50 g in 4½ Stunden, während nach Dosen von 0,6—0,72 g pro Kilogramm per os Kaninchen nach 46 bzw. nach 26 Stunden starben (Zieger). In Damblyffs Versuchen erwiesen sich sogar erheblich geringere Mengen von der Haut aus als tödlich, nämlich pro Kilogramm berechnet: 4 ccm nach 2 Stunden, 1,15 ccm nach 8 und 0,5 ccm nach 52 Stunden bei Kaninchen, 0,4 ccm nach 9 Stunden bei der Katze. Die Geschwindigkeit der Resorption sowohl vom Darmtractus wie vom Unterhautzellgewebe aus hängt bei seiner Schwerlöslichkeit in wässrigen Flüssigkeiten im hohen Grade von der feinen Verteilung, d. h. von der Größe der Berührungsfläche zwischen Resorptionsstätte und Resorbendum ab (Filehne). Wurden einem Kaninchen von 850 g 0,5 ccm Nitrobenzol an 15 verschiedenen Stellen mit feiner Kanüle subcutan injiziert, so zeigte es schon nach einer Stunde die ersten Vergiftungs-

<sup>1)</sup> Lewin u. Guillery, Wirkung von Arzneimitteln aufs Auge I, S. 623. Berlin 1913.

<sup>2)</sup> E. Meyer, Zeitschr. f. physiol. Chemie **46**, 497 (1905).

<sup>3)</sup> W. Malden, Journ. of Hyg. **7**, 672 (1907), zit. nach Biochem. Zentralbl. **7**, 197.

<sup>4)</sup> L. Lewin, Archiv f. experim. Pathol. u. Pharmacol. **35**, 401 (1895).

<sup>5)</sup> Die hauptsächlichsten Resultate der Würzburger Dissertationen obengenannter Autoren sind in der von J. Damblyff, Beiträge zur Kenntnis der giftigen Wirkung nitrierter Benzole und Toluole, insbesondere von der Haut aus, Würzburg 1908, zusammengestellt.



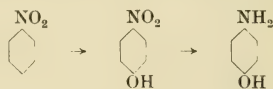
erscheinungen und lag nach 4 Stunden im Coma, während ein etwa gleich großes Tier, dem die gleiche Dosis an nur einer Stelle mittels weiter Kanüle eingespritzt wurde, noch nach 5 Stunden ganz wohl war. Ebenso ist der Füllungszustand des Magens und die Berührung mit der Magenschleimhaut von entscheidender Bedeutung. Ist eine genügende Menge von Nitrobenzol vorhanden oder ist bei kleinerer Menge die Verteilung eine feine und der Magen leer, so tritt die Vergiftung sehr schnell ein, oft schon nach 2—5 Minuten, während bei ungünstigen Resorptionsbedingungen eine Incubationszeit von mehreren Stunden beobachtet wird. Daß diese Incubationszeit nur eine Folge der langsamen Resorption ist, hat Filehne auch dadurch bewiesen, daß Kaninchen nach Injektion von 3 Tropfen Nitrobenzol in die Ohrvene nach 10 Sekunden unter Schreien auf die Seite stürzen und in 30 Sekunden unter ausgesprochener Miosis nach heftigen Krampfanfällen zugrunde gehen, ein Vergiftungsbild, das nach Filehne nicht etwa auf Capillar-Embolien zurückgeführt werden kann. Auch beim Frosche treten nach ganz langsamer Injektion von 5 Tropfen Nitrobenzol in die Bauchvene die Vergiftungserscheinungen sehr schnell, wenn auch nicht mit der Rapidität wie beim Kaninchen auf. Nach 30 Sekunden wird der Frosch unruhig, nach weiteren  $1\frac{1}{2}$  Minuten ganz still. Nach 5 Minuten sind die Reflexe abgeschwächt, die Atmung besteht und das Herz pulsiert normal, das Blut ist dunkel. 25 Minuten nach der Injektion sind die Reflexe verschwunden.

Daß ein Teil des Nitrobenzols unverändert durch die Lungen ausgeschieden wird, ergibt sich aus dem von den verschiedensten Beobachtern festgestellten Bittermandelölgeruch der Atemluft. Dieser Geruch kann noch viele Tage nach der Aufnahme wahrnehmbar sein (E. Meyer). Über die Größe der Ausscheidung durch die Lungen ist nichts bekannt.

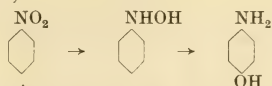
Die Suche nach Umwandlungsprodukten des Nitrobenzols in den Organen und im Harn hat viele Autoren beschäftigt. Letheby glaubte den Nachweis erbracht zu haben, daß in den Organen eine Reduktion zu Anilin stattfände. Filehne hat indessen die Unzulänglichkeit seiner Methodik erwiesen und selbst in frischen Organen stets vergeblich nach Anilin gesucht. Eine postmortale Umwandlung in Anilin durch Fäulnisvorgänge ist natürlich nicht ausgeschlossen.

Die einzigen positiven Befunde stammen von Erich Meyer. Er wies im Urin einer mit Nitrobenzol vergifteten Patientin p-Aminophenol nach, das wahrscheinlich als gepaarte Glykuronsäure ausgeschieden wurde; wenigstens reduzierte der Harn erst nach Kochen mit Salzsäure und drehte die Polarisations-ebene nach links. Das p-Aminophenol wurde sowohl durch die Indophenolreaktion, die noch nach 12 Tagen positiv war, und durch Farbstoffbildung bei der Diazotierung und Kuppelung mit  $\alpha$ -Naphthol wie durch Darstellung des Diacetyl- und Dibenzoyl-Aminophenols nachgewiesen. Auch in Kaninchenversuchen, bei denen Nitrobenzol per os oder subcutan gegeben wurde, war p-Aminophenol im Harn vorhanden.

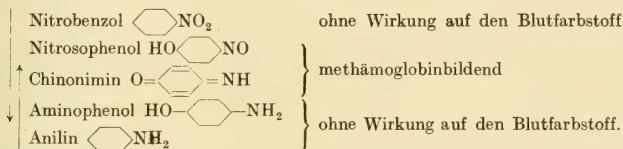
Da sich in den Kaninchenharnen auch p-Nitrophenol nachweisen lies und ferner p-Nitrophenol zum Teil als p-Aminophenol ausgeschieden wird, so ist es nach Meyer sehr wahrscheinlich, daß Nitrobenzol über Nitrophenol in Aminophenol übergeführt wird.



Für die von chemischen Gesichtspunkten aus ebenfalls naheliegende Vermutung, daß die Umwandlung über  $\beta$ -Phenylhydroxylamin erfolge, wie es folgende Formeln veranschaulichen,



hat sich kein Anhaltspunkt ergeben, insofern dieser Körper im Harn nicht aufgefunden werden konnte. Auch bei Autolyseversuchen von Leber und Milz mit Zusatz kleiner Mengen Nitrobenzol soll nach einer kurzen Notiz von E. Meyer eine Umwandlung in p-Aminophenol stattfinden. Heubner<sup>1)</sup> tritt auf Grund theoretischer Betrachtungen dafür ein, daß auf dem von Erich Meyer angenommenen Wege zwischen Nitrophenol und Aminophenol p-Nitrosophenol entsteht, dem als energischem Blutgift<sup>2)</sup> besondere Bedeutung zukomme. Diese Substanz ist tautomer mit dem Chinonoxim, das durch Reduktion in Chinonimin übergeht, eine Substanz, die umgekehrt aus p-Aminophenol unter dem Einfluß des Blutsauerstoffes nach Heubner entsteht. So gelangt Heubner zu folgendem Schema der Umwandlungen von Nitrobenzol (und Anilin) im Tierkörper:



Entgegen den Annahmen von Meyer und Heubner dürfte nach den experimentellen Befunden, die Lipschitz neuerdings in meinem Institut über die Umwandlung des m-Dinitrobenzols im Tierkörper erhoben hat (s. u.), die Annahme, daß Phenylhydroxylamin intermediär aus Nitrobenzol entsteht, die größte Wahrscheinlichkeit für sich haben.

**Wirkung auf Blut, Blutgefäße und Atmung.** Schon den ersten Beobachtern von Vergiftungsfällen an Menschen fiel die merkwürdige blaue oder graublaue Verfärbung des Gesichts und der Schleimhäute auf, die ebenso im Tierversuche an Lippen und Zunge und in den Ohrvenen zutage tritt (Filehne). Das aus den Arterien entnommene Blut auf der Höhe der Vergiftung wird als rotbraun, tief dunkelbraun, dunkelschokoladebraun, endlich als fast schwarz bezeichnet. Das dunkle Arterienblut bleibt selbst bei zweistündigem Luftdurchleiten dunkel, erst nach sechsständiger Durchlüftung wird es hell.

Die Angaben über das spektroskopische Verhalten lauten verschieden. Nach Binet soll es öfter, nach Gibbs und Reichert bei Hunden regelmäßig den Methämoglobinstreifen zeigen, den die meisten anderen Autoren nicht sahen. Starkow<sup>3)</sup> will den Streifen des sauren Hämatins beobachtet haben. Nach Filehne dagegen sind bei der üblichen Verdünnung des Blutes vom Hunde nur die beiden Oxyhämoglobinstreifen sichtbar, bei einer stärkeren Konzentration dagegen, bei der „der ganze rechte Teil des Spektrums bis heran zum linken Rande des linken Oxyhämoglobinstreifens absorbiert ist“, zeigte sich im Rot ein mäßig scharf abgegrenzter Streifen, der mit dem Hämatinstreifen

<sup>1)</sup> W. Heubner, Zentralbl. f. Gewerbehygiene **2**, Dezemberheft 1914.

<sup>2)</sup> W. Heubner, Archiv f. experim. Pathol. u. Pharmakol. **72**, 241. 1913.

<sup>3)</sup> Starkow, Virchows Archiv **52**, 464 (1871).

nicht identisch ist, sondern weiter rechts liegt. Nach dem Tode entnommenes Blut zeigt ebenfalls einen Streifen in Rot, der aber links vom Hämatinstreifen liegt. Zusatz von Schwefelammon zum Blut läßt den Streifen noch weiter nach rechts rücken, als der Stelle des Streifens im lebenden Blute entspricht. Im Kaninchenblute ist von diesem bzw. diesen Nitrobenzolstreifen nichts wahrzunehmen. Auch bei der Maus haben Haldane, Makgill und Mavrogordato<sup>1)</sup> Veränderungen des Blutfarbstoffes vermißt. Röhl<sup>2)</sup> hat die spektroskopischen Beobachtungen Filehnes durchgehends am Hundeblut bestätigt, aber auch beim Kaninchen bei protrahierter Vergiftung den Nitrobenzolstreifen gefunden. Wahrscheinlich den gleichen Streifen an der Grenze von Gelb und Rot, dicht bei der Natriumlinie, beobachtete Weissenstein<sup>3)</sup> (unter Kunkel), wenn er zu Blut in der Verdünnung 1 : 100, das durch Schwefelammonzusatz oder Wasserstoffdurchleiten reduziert war, Nitrobenzol zusetzte, während ohne vorhergehende Reduktion das Blut durch Nitrobenzolzusatz nicht verändert wurde. Bei einem ausführlich beschriebenen Vergiftungsfall am Menschen [Ehlich und Lindenthal<sup>4)</sup>] wurde Methämoglobin am Tage der Giftaufnahme nachgewiesen. Der Methämoglobinstreifen war eine Woche lang mit abnehmender Deutlichkeit erkennbar, an den weiteren 9 Krankheitstagen und im Leichenblut aber nicht mehr nachzuweisen. Der Nitrobenzolstreifen Filehnes konnte in diesem Falle nie wahrgenommen werden. Die erwähnte, auch im Reagensglas nachweisbare Unfähigkeit des Blutes von vergifteten Tieren sich zu arterialisieren, findet in den Blutgasbestimmungen Filehnes ihren Ausdruck. Trotz verstärkter Atmung (bzw. bei künstlicher Respiration) hatten Hunde auf der Höhe der Vergiftung, aber noch geraume Zeit vor dem Tode einen Sauerstoffgehalt von 3—1 Volumprozent (mit der Ludwigschen Gaspumpe bestimmt). Auch der Kohlensäuregehalt des Blutes ist stark gegen die Norm vermindert, bis auf 18 bzw. 9 Volumenprozent. Die Erklärungsmöglichkeit für den niedrigen CO<sub>2</sub>-Gehalt, daß das Blut die Transportfähigkeit für die Kohlensäure ebenso wie für den Sauerstoff verloren habe, hat Filehne durch einen Respirationsversuch am Kaninchen auszuschließen gesucht. Das Kaninchen, bei dem übrigens die optisch wahrnehmbaren Veränderungen des Blutes geringer sind, als beim Hunde, nahm auf der Höhe der frequenten und vertieften Atmung pro Minute 14 ccm Sauerstoff auf gegen 17,8 ccm im Normalzustande und schied 0,02339 g Kohlensäure aus statt 0,02153 g. Die Kohlensäureverarmung des Blutes scheint demnach also auf verstärkter CO<sub>2</sub>-Ausfuhr durch die Lungen infolge beschleunigter und vertiefter Atmung zu beruhen.

Die mikroskopische Untersuchung des Blutes ergibt nach den von Röhl mitgeteilten Beobachtungen Thierfelders bei Kaninchen und Hunden, die im Lauf einiger Tage zugrunde gehen, folgendes Bild: Die roten Blutkörperchen erleiden eine fortschreitende, zu allmählicher Zerstörung führende Formveränderung durch den Übergang roter Blutscheiben in „Schatten“, deren Peripherie stark lichtbrechende Körnchen einnehmen, und durch Bildung von Mikrocyten. Infolge dieser Veränderung wird das Blut bei Verdünnung mit Wasser nicht mehr rein lackfarben, sondern bleibt trübe und mehr oder weniger deckfarben.

<sup>1)</sup> J. Haldane, R. H. Makgill and A. E. Mavrogordato, Journ. of physiol. **21**, 160 (1897).

<sup>2)</sup> M. Röhl, Über akute und chronische Intoxikationen durch Nitrokörper der Benzolreihe. Rostocker Inaug.-Diss. Hagen 1890.

<sup>3)</sup> K. Weissenstein, Beiträge zur Kenntnis der Wirkung des Nitrobenzols auf Blut. Inaug.-Diss. Würzburg 1892.

<sup>4)</sup> K. Ehlich u. O. Lindenthal, Zeitschr. f. klin. Med. **30**, 426. 1896.



Der mikroskopische Blutbefund beim Menschen scheint in den ersten Tagen nicht sehr charakteristisch, bei protrahierter Vergiftung dagegen konnten Ehlich und Lindenthal außerordentlich weitgehende Erscheinungen teils degenerativer, teils regenerativer Natur beobachten, die dem Bild der perniziösen Anämie ähneln. Vom 4. Tage nach der Giftaufnahme an trat eine bedeutende Poikilocytose mit vielen Mikro- und Makroblasten, vereinzelt Gigantoblasten und wenigen Normoblasten, sowie eine Leukocytose mäßigen Grades auf. Die Poikilocytose nimmt in den nächsten Tagen zu, erreicht aber keine sehr hohen Grade. Neben Schistocyten (Ehlich) finden sich in großer Zahl rote Blutzellen mit Stromaveränderungen derart, daß das Zellprotoplasma an Hämoglobin verarmt, im Stroma aber sich ein kernähnlicher Körper bildet; es finden sich viel polychromatophile Zellen (Askanazy). Das Verhältnis der kernhaltigen zu den kernlosen Erythrocyten steigt von 2070 : 2 275 000 am siebenten bis auf 24 750 : 1 600 000 am zehnten Vergiftungstage, um bis zum achtzehnten Vergiftungstage, an dem der Tod eintrat, wieder auf 540 : 920 000 zu fallen. Die Megaloblasten und ihre Umwandlungsprodukte überwiegen weitaus gegenüber den Normoblasten namentlich in den letzten Tagen, in denen auch die relative Zahl der weißen Blutkörperchen gewaltig anstieg. Unter den Leukocyten überwiegen die polynucleären Zellen.

Nach der intravenösen Injektion von 0,5—1,0 g in die Jugularvene fällt bei Hunden der Blutdruck; Pulszahl und Atmungsfrequenz sind vermehrt. Wiederholte Injektionen setzen den Druck immer mehr herab, der Zunahme der Pulszahl folgt eine Abnahme, während die Atmung immer frequenter wird.

Die Veränderungen an der Pulszahl sind Folge der direkten Einwirkung auf das Herz; sie treten auch nach Abtrennung des Herzens vom Zentralnervensystem ein, und der Blutdruck wird unabhängig von vasomotorischen Einflüssen herabgesetzt; indessen ist die Wirkung nach Zerstörung der vasomotorischen Zentren des verlängerten Markes nicht so deutlich.

Die Wirkung auf die Atmung erfolgt auch nach Durchschneidung der Vagi. Der Tod erfolgt stets durch Atemlähmung (Gibbs und Reichert).

**Wirkung auf die Muskelsubstanz.** Werden 0,25—0,5 ccm Nitrobenzol schnell in die Bauchvene des Frosches injiziert, so wird 3—10 Sekunden nach Erscheinen der ersten Tropfen im Herzen das Herz totenstarr; es steht zunächst in Diastole still, dann schrumpft der Ventrikel zusammen, die Oberfläche wird höckerig. 2—5 Sekunden später wird die Körpermuskulatur, namentlich die der Hinterbeine, starr. Bei nicht zu großer Injektionsgeschwindigkeit wird das Tier dabei so steif, daß Biegung in den Gelenken nur mit ziemlicher Gewalt möglich ist. Die direkte elektrische Muskeleerregbarkeit ist vermindert oder aufgehoben. Reizung der Nerven mit mäßigen Strömen veranlaßt dieselbe geringe Reaktion der Muskeln wie die stärkste direkte Reizung.

Die Einwirkung erstreckt sich unabhängig vom Nervensystem auf die Muskelsubstanz selbst. Sie tritt auch nach Durchschneidung des Plexus ischiadicus und bei vollständig curarisierten Fröschen ein. Am abgeschnittenen Hinterleib curarisierter Frösche läßt sich die Streckung und Starre durch Injektion in den peripheren Teil der Aorta schnell erzielen. Ist eine Extremität durch Arterienunterbindung vor der Vergiftung geschützt, so sind an ihr noch Reflexe — auch von der Haut der totenstarken Teile aus — auszulösen.

Das Blut ist bei dieser Einwirkung des Nitrobenzols auf die Muskeln von den Gefäßen aus nicht beteiligt. Denn mit Kochsalzlösung vollständig ent-

blutete Beine werden, von der Aorta oder Art. iliaca aus injiziert, ebenso starr, und selbst beim Einlegen entbluteter Beine in Nitrobenzol entwickelt sich — allerdings erst nach 2—6 Stunden — eine konzentrisch vorrückende Starre.

Bei Kaninchen läßt sich von der Iliaca aus die gleiche Wirkung auf die Muskeln hervorbringen (Filehne).

**Wirkung auf das Zentralnervensystem.** Wieweit die Lähmungserscheinungen durch direkte Einwirkung auf das Zentralnervensystem oder durch den ungenügenden Gaswechsel in den nervösen Zentralorganen hervorgerufen werden, ist aus dem Versuchsmaterial nicht ohne weiteres zu schließen. Doch berechtigen wohl die gerade beim Frosche besonders ausgesprochenen und schnell eintretenden Lähmungserscheinungen zu der Annahme, daß das Nitrobenzol direkt auf die Nervenzellen wirkt, wie es auch die Muskelzellen unmittelbar beeinflusst, und wie es nach dem physikalisch-chemischen Verhalten der Substanz zu erwarten ist.

Auch die narkotisierende Wirkung bei der Maus (Haldane, Makgill und Mavrogordato) ohne gleichzeitige Veränderung des Blutfarbstoffes machen einen direkten Angriff am Nervensystem wahrscheinlich.

Die krampfmachende Wirkung des Nitrobenzols, die nach Filehnes Beobachtungen bei schneller Entwicklung der Vergiftung neben den Zeichen motorischer Lähmung hervortritt oder das Vergiftungsbild beherrscht, kann nicht als Folge der Erstickung betrachtet werden. Dagegen spricht die gleichzeitige Pupillenverengung, die lange Dauer, das häufige Beschränktbleiben auf bestimmte Muskelgruppen, der Mangel an Kohlensäure im Blut, das Fehlen typischer Erstickungskrämpfe selbst dann, wenn man vergifteten Tieren die Trachea verschließt und das Zurückgehen der Krampferscheinungen bei Hunden nach größeren Blutentziehungen (Filehne).

Noch nicht entschieden ist die Frage, ob die erregende Wirkung dem Nitrobenzol selbst zukommt, oder einem der daraus entstehenden Umwandlungsprodukte, etwa dem Nitro- oder Aminophenol. Vielleicht ließe sich durch eine Verschiedenheit in der Art oder dem Maß der chemischen Umwandlung eine Erklärung dafür finden, daß beim Frosch die Nitrobenzolvergiftung nicht oder doch nur selten (Gibbs und Reichert) zu Krämpfen führt (vgl. oben die Lähmungs- und Krampfwirkungen des Benzols bei Kalt- und Warmblütern).

Die Temperatur ist bei Hunden während des Stadiums der psychischen Erregung erhöht (Gibbs und Reichert), während sie, wie schon erwähnt ist, mit dem fortschreitenden Coma stark absinkt.

Angaben über die tödliche Dosis des Nitrobenzols lassen sich aus den oben ausführlich besprochenen Gründen der ungleichmäßigen Resorption schwer machen. Nach Binet sind für Ratten und Meerschweinchen etwa 0,8 g subcutan, 0,5 g pro Kilogramm Tier intraperitoneal letal, wenn die Substanz in Gummiemulsion injiziert wird. Nach Gibbs und Reichert beträgt die tödliche Dosis bei Hunden innerlich dargereicht 0,75—1 g pro Kilogramm, bei Einspritzung in die Vene 0,15—0,25 g pro Kilogramm refracta dosi. Über die von der Haut aus tödlichen Dosen s. o. unter Resorption.

## 2. Dinitrobenzol.

Von den drei isomeren Dinitrobenzolen ist nur das m-Dinitrobenzol in seinen pharmakologischen Wirkungen näher untersucht.

Zu seiner Darstellung wird ein Volum Benzol in 2 Vol. Salpetersäure gegossen. Gegen Ende der Reaktion erwärmt man zu völliger Lösung und gießt

nach dem Erkalten 3,3 Vol. Vitriolöl hinzu. Man kocht auf, läßt erkalten, fällt mit Wasser und krystallisiert aus verdünntem Alkohol um. Das Rohprodukt enthält o- und p-Dinitrobenzol, die aus der alkoholischen Mutterlauge gewonnen werden können.

Das reine m-Dinitrobenzol bildet farblose, rhombische Tafeln vom Schmelzpunkt  $92^{\circ}$  und Siedepunkt  $297^{\circ}$ . Es ist in Wasser sehr wenig, in Alkohol und Äther leicht löslich. In der Technik findet es Verwendung als Ausgangsmaterial für die Darstellung von m-Phenylendiamin und weiterhin von Farbstoffen wie Chrysoidin und Bismarckbraun, sowie als ein wesentlicher Bestandteil zahlreicher Sprengmittel namentlich des Roburits<sup>1)</sup>.

Das technische Produkt unterscheidet sich in seinen Giftwirkungen nur wenig vom reinen [Strassmann und Strecker<sup>2)</sup>]. Es hat vielfach zu gewerblichen Vergiftungen Veranlassung gegeben, zu deren Aufklärung mehrere gründliche Untersuchungen namentlich an Kaninchen und Hunden ausgeführt worden sind.

**Allgemeines Vergiftungsbild.** Die starke Giftwirkung des Dinitrobenzols ist zuerst von Starkow<sup>3)</sup> beschrieben, der bereits seine eigenartige Wirkung auf das Blut hervorhebt. Nach Gibbs und Reichert<sup>4)</sup> unterscheidet sich seine Wirkung, abgesehen von ihrer Intensität, im ganzen nicht wesentlich von der des Nitrobenzols. „Es verursacht leichter Erbrechen, es wird vom Unterhautgewebe schnell aufgenommen und wirkt daher subcutan als schnelles Gift, seine Wirkung auf das Atemzentrum ist sehr schwach reizend, aber stark lähmend, so daß die Respiration gewöhnlich nur schwach verstärkt und meist im Gegenteil sehr stark herabgesetzt ist. Die Wirkung auf das Rückenmark ist viel ausgesprochenener, die Veränderung in der Reflexerregbarkeit deutlicher, und es werden fast ohne Ausnahme Krämpfe von heftigem tetanischen Charakter beobachtet. Die Tätigkeit des Herzens und der vasomotorischen Centra ist stärker herabgesetzt, das Blut immer stark verfärbt, und zwar im Vergleich zu dem, was bei der Vergiftung mit Nitrobenzol beobachtet wird, so auffallend, daß man gewöhnlich schon allein nach der Farbe des Bluts unterscheiden kann, welches Mittel gebraucht worden ist.“

An Fröschen beobachtete Huber<sup>5)</sup> bei Verabreichung per os von 0,005 bis 0,1 g schnell auftretende Mattigkeit, Unfähigkeit zu normalen spontanen Bewegungen, Erlöschen der Reflexe, anfangs rasche, später flache Atmung, allmähliches Erlahmen der Herztätigkeit; die Vorhöfe pulsieren länger als der Ventrikel, der bei der Sektion meist leer gefunden wird, während jene stark mit Blut gefüllt sind. Die Sektion zeigt meist Verfettungen des Herzmuskels und der Leber, subseröse Blutungen, kaffeebraunes Blut. Der Blutfarbstoff ist vorzugsweise von den Kernen der Blutkörperchen aufgenommen und aus deren Körper mehr und mehr verschwunden, öfter erscheint den Blutkörperchen ein glänzendes Körnchen angehängt, und Poikilocytose wird beobachtet.

<sup>1)</sup> Angaben über die Zusammensetzung verschiedener Roburite s. bei E. Rost, Artikel „Dinitrobenzol“ in A. Eulenburgs Real-Enzyklopädie der gesamten Heilkunde. 4. Aufl. Berlin und Wien 1910. Dort auch pharmakologische Literatur über Dinitrobenzol und andere Nitroverbindungen der aromatischen Reihe.

<sup>2)</sup> E. Strassmann u. C. Strecker, Friedreichs Blätter für gerichtl. Medizin **47**, 241 (1896).

<sup>3)</sup> W. Starkow, Virchows Archiv **52**, 464 (1871). — Eine ausführlichere Arbeit desselben Verfassers ist in russischer Sprache im Kriegsmedizin. Journale für November-Dezember 1869 erschienen.

<sup>4)</sup> W. Gibbs u. E. T. Reichert, Archiv f. Anat. u. Physiol. 1892, Suppl. S. 270.

<sup>5)</sup> A. Huber, Virchows Archiv **126**, 240. 1891.



Bei Kaninchen [Röhl, Schröder und Strassmann, Strassmann und Strecker, Huber, White und Hay<sup>1)</sup>] beobachtet man schon nach kleinen Dosen (0,01 g per os) kalte Ohren, kontrahierte Gefäße, verringerte Freßlust. Nach den toxischen oder letalen Gaben von 0,3—0,5 g, per os oder subcutan in Öl dargereicht, sind die Hauptsymptome Veränderungen des Bluts (s. u.), Lähmungen und hochgradige Dyspnöe. Die Lähmungserscheinungen beginnen mit Paresen aller Extremitäten und langsamer Reaktion auf Reize. Die Beine werden langsam aufgesetzt, der Gang ist scheinbar vorsichtig abtastend, auffallend hochbeinig, kanguruhartig hüpfend. Später tritt allgemeine schlaffe Lähmung ein, meist in den hinteren Extremitäten beginnend. Krämpfe werden nur selten und andeutungsweise beobachtet.

Die Pupillen sind starr und etwas erweitert. Die Atmung ist anfangs rasch und flach, später sehr tief, keuchend, verlangsamt, und steigert sich schließlich zur Orthopnöe.

Der Tod dürfte wohl durch Atemlähmung erfolgen.

Die Schleimhäute sind der hochgradigen Anämie entsprechend blaß, aber nicht cyanotisch.

Die Temperatur wird im späteren Verlauf der Vergiftung stark herabgesetzt.

Der Harn wird spärlich abgesondert und enthält oft Eiweiß und Blutfarbstoff.

Das allgemeine Vergiftungsbild bei Katzen (Strassmann und Strecker) ist von dem der Kaninchen nicht wesentlich verschieden. Zu den beschriebenen Symptomen kommen Speichelfluß und Erbrechen hinzu, Muskelzuckungen und Krämpfe treten mehr in den Vordergrund.

Am charakteristischsten treten die motorischen Erscheinungen beim Hunde hervor, der ebenfalls mit Geifern und Erbrechen schon auf relativ kleine Dosen (0,02 g pro Kilo) reagiert. Strassmann und Strecker schildern die Erscheinungen am Tage nach der Vergiftung wie folgt: Der Hund „liegt jammernd auf den Hinterbacken; mit den Vorderfüßen kann er sich noch leidlich aufrichten, dagegen kann er die hinteren Extremitäten nicht gebrauchen; kaum daß er sich aufgestellt, fällt er um und zittert an allen Gliedern. Sobald er befaßt oder berührt wird, bekommt er einen Starrkrampf: der Kopf wird nach hinten gestreckt, der Rücken sattelartig gekrümmt, der Schwanz wird steif und ebenso die Extremitäten, so daß man ihn sägebockartig aufstellen könnte, wenn nicht die Füße ausrutschen. Als er etwas ruhiger geworden war, versuchte er fortzulaufen, fiel aber um, drehte sich mehrmals um die Längsachse seines Körpers und bekam wieder einen gleichen Krampfanfall. Diese Anfälle kamen mehrmals von selbst wieder und konnten, so oft man den Hund anfaßte, hervorgerufen werden.“

Im übrigen gleicht das Vergiftungsbild dem bei anderen Säugetieren beobachteten.

Am Menschen sind vorwiegend in Genesung ausgegangene Vergiftungsfälle teils bei Arbeitern in Roburitfabriken, teils bei Chemikern, die sich mit der Darstellung von Dinitrobenzol beschäftigten, beobachtet worden [Röhl,

<sup>1)</sup> M. Röhl, Über akute und chronische Intoxikationen durch Nitrokörper der Benzolreihe. Rostocker Inaug.-Diss., Hagen i. W. 1890. — C. Schröder u. F. Strassmann, Vierteljahrsschr. f. gerichtl. Med., 3. Folge, Bd. 1, Suppl. S. 138 (1891). — Strassmann u. C. Strecker, Friedrichs Blätter f. gerichtl. Med. 47, 241 (1896). — Huber, a. a. O. S. 243. — R. P. White and J. Hay, The Lancet 2, 582 (1901). — Dort verwiesen auf Experimente von White, die veröffentlicht sind im Provincial medical journal vom 1. Sept. 1892 (mir z. Z. nicht zugänglich).

Huber, Mohr<sup>1)</sup>, White<sup>2)</sup>]. Röhl hebt folgende Symptome als charakteristisch hervor: Entkräftung, Abmagerung, Verdauungsbeschwerden, meist Verstopfung, schmutziggelblicher Zungenbelag und Verfärbung der Haut, blasse cyanotische Schleimhautfarbe, Atemnot, mehr oder weniger starke Leber- und Milzschwellung; im Urin ist öfter Hämatoporphyrin (Mohr) und reichlich Urobilin (White, Hay und Orsman) gefunden. Alle diese Erscheinungen lassen sich wohl auf die Blutzersetzung zurückführen. Von nervösen Erscheinungen werden heftigste Kopfschmerzen, Schwindel, Mückentanzten und Nebel vor den Augen mit starker, die übrigen Vergiftungserscheinungen zuweilen überdauernder Einengung des Gesichtsfelds [Lewin und Guillery<sup>3)</sup>], Parästhesien und Paresen geschildert. Im ganzen scheint demnach die Vergiftung des Menschen ähnlich wie bei den Laboratoriumsversuchstieren zu verlaufen<sup>4)</sup>.

Pathologisch-anatomische Untersuchungen ergaben in der Hauptsache Organverfettungen, Stauungsmilz, subpleurale Blutungen sowie submucöse Magen- und Darmblutungen, vereinzelt Hämoglobincylinder in den Henleschen Schleifen. In einem Falle fanden Strassmann und Strecker nach einer mehr chronischen Vergiftung eines Hundes eine Degeneration der Seitenstränge im Rückenmark, die ein etwa 3 mm langes Stück des Dorsalmarks betraf. Walker<sup>5)</sup> berichtet von einer tödlichen Vergiftung am Menschen mit Sektionsbefund, die unter dem Bild einer akuten Leberatrophy verlief.

**Resorption, Umwandlung im Organismus und Ausscheidung.** Die Resorption erfolgt leicht nicht nur vom Magen-Darmtractus und subcutanen Gewebe aus, sondern auch durch die unverletzte Haut, wie Versuche an Kaninchen, Katzen und Menschen [White und Hay, Zieger<sup>6)</sup>] ergeben haben. Alkohol scheint bei der innerlichen Verabreichung [Mohr, Chilian<sup>7)</sup>], Nitrobenzol (White und Hay) bei der Resorption von der Haut aus als Lösungsmittel die Aufnahme des Dinitrobenzols zu erleichtern. Mit der Atemluft wird das Gift nicht nachweisbar aufgenommen (White und Hay, Zieger).

Was das Schicksal des Dinitrobenzols im tierischen Organismus angeht, so war bis vor kurzem nur nachgewiesen (Huber, White, Hay und Orsman), daß sowohl aus dem angesäuerten Blut wie aus dem angesäuerten Harn ein Ätherextrakt erhalten werden kann, das mit Zinn und Salzsäure reduziert, mit salpetriger Säure sich gelb bis gelbbraun färbt wie das m-Phenylendiamin. Dies ist wohl mit der Annahme von unverändertem Dinitrobenzol vereinbar, aber nicht beweisend. Phenylendiamin selbst wurde im Harn nicht nachgewiesen, und auf das Vorkommen von nitrierten Phenolen im Harn wurde vergeblich gefahnet (Huber). Bei Beobachtungen an Kaninchen und Katzen, die ich während des Krieges mit Rücksicht auf die Vergiftung von Munitionsarbeitern anstellte, fand ich, daß der Harn mit Nitrit diazotiert und Naphthol oder Naphtholderivaten versetzt, Azofarbstoffe lieferte, daß also mindestens eine Nitrogruppe des Dinitrobenzols zur Aminogruppe reduziert werden muß.

<sup>1)</sup> L. Mohr, Deutsche med. Wochenschr. 1902, S. 73.

<sup>2)</sup> R. P. White, J. Hay und W. J. Orsman, The Lancet 1902, I, S. 1393.

<sup>3)</sup> Lewin u. Guillery, Die Wirkung von Arzneimitteln und Giften auf das Auge. Berlin 1913, S. 624ff. Dort Lit. der Augenerkrankungen.

<sup>4)</sup> Genauere Beschreibung der Vergiftungserscheinungen beim Menschen s. bei F. Kölsch, Zentralbl. f. Gewerbehygiene 5, 62ff. (1917), dort auch weitere Literaturangaben.

<sup>5)</sup> E. Walker, The Lancet 1908, II, S. 717.

<sup>6)</sup> J. Zieger, Studien über die Wirkung von Nitrobenzol, Dinitrobenzol, Nitrotoluol, Dinitrotoluol von Lunge und Haut aus. Inaug.-Diss., Würzburg 1903.

<sup>7)</sup> O. Chilian, Über die Beeinflussungen der Vergiftungen mit Nitrobenzol, Dinitrobenzol, Paranitrochlorbenzol und Dinitrochlorbenzol durch Alkohol. Inaug.-Diss., Würzburg 1902.

Die eingehenden Untersuchungen von Lipschitz<sup>1)</sup> aus meinem Institut haben dann über den Chemismus der Dinitrobenzolwirkung wichtige Aufschlüsse ergeben, die, wie schon angedeutet wurde, wohl auch für das Zustandekommen der Blutwirkung anderer aromatischer Nitroverbindungen und Aminverbindungen verwertet werden dürfen.

Nach Lipschitz reduzieren frisch zerschnittene Organe von Warm- und Kaltblütern Dinitrobenzol zu m-Nitrophenylhydroxylamin, das mit Blut zusammengebracht, sofort starke Methämoglobinbildung hervorruft (Einzelheiten s. u.).

Zur Ausscheidung kommt Dinitrobenzol bei Kaninchen wahrscheinlich als m-Nitranilin. Dafür spricht die erwähnte Azofarbstoffbildung und der negative Ausfall von Reaktionen auf Nitroaminophenol, auf Dinitrophenol und auf Phenylendiamin.

**Einwirkung auf das Blut.** Röhl (bzw. Thierfelder) hat zuerst durch genaue mikroskopische und spektroskopische Untersuchung die weitgehenden Veränderungen des Blutes nachgewiesen. Das mit Wasser versetzte Blut wird nicht wie das normale vollkommen lackfarben, sondern bleibt mehr oder weniger deckfarben. Die roten Blutkörperchen erleiden charakteristische Änderungen. Neben wohlerhaltenen roten Blutkörperchen und vereinzelten Stechapfelformen finden sich bei tödlich vergifteten Kaninchen im Leichenblute sehr zahlreiche stark lichtbrechende Körnchen und Kügelchen, die etwa  $\frac{1}{10}$ — $\frac{1}{6}$  Durchmesser normaler roter Blutscheiben besitzen; sie sind häufig so angeordnet, daß ihrer 5—7 die Peripherie eines Kreises einzunehmen scheinen, welcher etwa der Größe eines Blutkörperchens entspricht. Sie sind weniger gefärbt, aber glänzender als rote Blutkörperchen. Daneben finden sich in geringer Zahl größere Kügelchen (Mikrocyten) von starkem Lichtbrechungsvermögen, welche den bekannten Tropfen freien Hämoglobins gleichen, aber von blässerer Farbe als diese sind und sich auch mit Eosin-glycerin weniger stark färben als die normalen Erythrocyten.

Spektroskopisch fand Röhl im Blut von vergifteten Fröschen und Hunden, nicht aber bei Kaninchen, den Methämoglobinstreifen. Bei Erwärmen im Wasserbad nach Zusatz von Dinitrobenzol zeigten Hammel-, Kalbs-, Katzen- und Kaninchenblut den Methämoglobinstreifen.

Huber hat die mikroskopischen Befunde Thierfelders im wesentlichen bestätigt und charakterisiert die durch Abbildung illustrierten Veränderungen als hochgradigste Zerstörung der roten Blutkörper, Zerknitterungen derselben, Abschnürungen von einzelnen oder mehreren kleineren Hämoglobintröpfchen und Bildung von Blutkörperchentrümmern. In den von Mohr an Menschen beobachteten Vergiftungsfällen, die außer auf Dinitrobenzol wohl auch z. T. auf Nitrobenzol und andere Benzolderivate zurückzuführen sind, war das Blutbild ein ähnliches, von Ehrlich als hämoglobinämische Degeneration bezeichnetes.

Die Zahl der Erythrocyten sank bei einem Kaninchen Hubers von 5 588 000 am Tage nach der Vergiftung auf 4 856 000 und am zweiten Tag, dem Tage vor dem Tode, auf 1 004 000. In einem anderen Versuche sank die Erythrocytenzahl auf 1 416 000, und trotzdem trat Erholung ein.

Bei Kaninchen, die mehrere Tage Dinitrobenzol in Mengen von etwa 0,01—0,03 g pro Kilo erhielten, beobachtete ich regelmäßig mäßig starke Leukocytose.

<sup>1)</sup> W. Lipschitz, Zeitschr. f. physiol. Chemie 109, 189 (1920).



Die spektroskopischen Untersuchungen Hubers gaben kein einheitliches Resultat: er beobachtete zuweilen einen Streifen im Rot, der zwar mit dem Methämoglobinstreifen zusammenfiel, den er aber wegen des Verhaltens bei Schwefelammon- und Ammoniakzusatz geneigt ist, als einen besonderen „Dinitrobenzolstreifen“ anzusprechen. Außerhalb des Körpers wurde dieser Streifen im Blut nach Zusatz von Dinitrobenzol von Huber erhalten, von Lipschitz vermißt; die Bildung von Hämatin konnte nicht mit Sicherheit nachgewiesen werden [Rabe<sup>1)</sup>].

Haldanes Beobachtungen zeigen, daß der schwache Streifen im Rot, über dessen Identität mit dem Methämoglobinstreifen er sich nicht ausspricht, im Beginn der Vergiftung (nach 6 Stunden) beim Kaninchen auftreten kann, um später wieder zu verschwinden. Das dem lebenden Tiere nach 24 Stunden entnommene Blut hatte die Farbe von Kaffeesatz und setzte verdünnt nach längerem Stehen einen wenig gefärbten Niederschlag ab, während der braune Farbstoff in Lösung blieb. Der braune Farbstoff hat keine charakteristischen Absorptionsstreifen, bewirkt aber eine starke diffuse Absorption im Blau. Er ist kein Methämoglobin und konnte mit keinem bekannten Umwandlungsprodukt des Blutfarbstoffs identifiziert werden.

Eine Blutgasbestimmung ergab einen Gehalt von 8,2% Sauerstoff gegen 17,1% im Blut eines normalen Kaninchens.

Bei einer Maus von 14,5 g Gewicht, die 0,04 g per os erhalten hatte, ließen sich die auftretenden Lähmungs- und vorübergehenden Krampferscheinungen durch Verbringen in eine Sauerstoffatmosphäre rückgängig machen. Das braune Blut des an die Luft zurückgebrachten verendeten Tieres enthielt nachweisbar Methämoglobin neben Oxyhämoglobin. Aber die colorimetrische Bestimmung nach der Kohlenoxydmethode zeigte, daß ungefähr  $\frac{3}{4}$  des Blutfarbstoffs zersetzt war.

Haldane und seine Mitarbeiter schließen aus den Sauerstoffbestimmungen und der heilenden Wirkung von Sauerstoffinhalationen, die sich nach Mohr übrigens auch bei vergifteten Menschen bewährt zu haben scheinen, daß der ganze Symptomenkomplex und der Tod nach Dinitrobenzolvergiftungen ohne weiteres durch den Sauerstoffmangel erklärt wird. Dagegen scheint mir die von Röhl ausgesprochene Ansicht, daß dem Dinitroprodukt ebenso wie dem Mononitrobenzol auch eine direkte Wirkung auf das Nervensystem zukommt, berechtigter, wenn auch kein so ausgiebiges Material für eine von der Blutzerzeugung unabhängige Wirkung auf Nervensystem und Muskeln vorliegt wie beim Nitrobenzol.

Durch die Versuche von Lipschitz (l. c.) ist die Wirkung des Dinitrobenzols auf das Blut wesentlich geklärt worden. Mit destilliertem Wasser hämolysierte Katzenblutkörperchen zeigen mit Dinitrobenzol zusammengebracht bei Zimmertemperatur erst nach etwa 3 Stunden einen deutlichen Methämoglobinstreifen, fügt man aber zerschnittene, frisch entnommene Muskeln zu, so tritt der Streifen schon nach einigen Minuten auf. Die stärkste Beschleunigung wurde durch Froschmuskeln hervorgerufen, dann folgten die Muskeln von Katze, Meerschweinchen, Kaninchen. Außer den Unterschieden in der beschleunigenden Wirkung der Muskeln verschiedener Tierspezies ergaben die Versuche mit verschiedenen Blutkörperchen auch Unterschiede in der Empfindlichkeit der Blutarten.

Die beschleunigende Wirkung des Muskelzusatzes auf die Methämoglobinbildung findet ihre Erklärung in dem Befund, daß Dinitrobenzol mit Muskel

<sup>1)</sup> F. Rabe, Archiv f. experim. Pathol. u. Pharmakol. **85**, 91 (1918).

(ohne Blutzusatz) zusammengebracht, zu m-Nitrophenylhydroxylamin reduziert wird, das zwar aus dem Reaktionsprodukt nicht isoliert werden konnte, aber durch die charakteristische Violettfärbung mit Soda, die Reduktion Fehling'scher Lösung in der Kälte, die Umlagerung in m-Nitroaminophenol mit 60proz. Schwefelsäure und die Oxydation zu m-Nitronitrosobenzol mit Sicherheit identifiziert wurde.

Das Nitrophenylhydroxylamin ist ein so starker Methämoglobinbildner, daß aus seiner Entstehung in den Organen sich die Blutwirkungen des Dinitrobenzols ohne weiteres ergeben. Wie die Muskeln, so reduzieren nämlich auch die übrigen geprüften Warmblüterorgane (Lunge, Niere, Leber, Magenschleimhaut).

Der Reduktionsvorgang ist, wie durch eine große Reihe von Versuchen, die hier nicht im einzelnen wiedergegeben werden können, erhärtet wird, aufs innigste mit der Zellatmung verknüpft. Mit Zerstörung der Zellstruktur wird die Reduktion der Nitrogruppe beeinträchtigt. Gifte, die die Zellatmung vermindern, hemmen auch die Nitroreduktion, bei Beseitigung des Atmungskofermentes (Meyerhof) durch Auswaschen der Muskeln verlieren diese ihre reduzierende Wirkung, und sie gewinnen sie wieder, wenn das Koferment in Gestalt von Muskelkochsaft wieder zugesetzt wird. Unter anaeroben Verhältnissen dient das Dinitrobenzol nachweisbar als Sauerstoffspender für die Atmung.

Der innige Zusammenhang zwischen der Bildung des eigentlichen Blutgiftes aus einem Nitrokörper und dem Atmungsprozeß der Zellen bringt zum ersten Male die längst bekannte Tatsache, daß verschiedene Tiere so verschieden empfindlich gegen diese Gifte sind, dem Verständnis näher. Das Maß der Reduktion, die einen großen Energieaufwand erfordert, ist eben von der bei der Zellatmung disponibel werdenden freien Energie abhängig, einer Größe, die bei verschiedenen Tierspezies gewiß nicht gleich anzunehmen ist.

Auch eine Erfahrung der Praktiker wird dem Verständnis nähergerückt: die besondere Empfindlichkeit für Vergiftung mit aromatischen Nitroverbindungen nach selbst mäßigem Alkoholgenuß. Wenn durch kleine Mengen von Narcotica und speziell von Alkohol die Oxydationen im Tierkörper gesteigert werden, wofür eine Reihe von experimentellen Beobachtungen spricht, so wird es nun begreiflich, daß dabei auch die Reduktion der Nitro-Gruppe und somit die Entstehung des eigentlichen Blutgiftes gefördert wird.

Der Ring der Beweisführung für den Chemismus der Dinitrobenzolwirkung schließt sich durch die Beobachtung der Giftwirkung des Nitrophenylhydroxylamins. In wesentlich kleineren Dosen wirkt es qualitativ ebenso wie Dinitrobenzol am Frosch und Kaninchen, insbesondere das Blutbild mit der charakteristischen Polychromatophilie, Anisocytose und dem Auftreten der Heinzschen Körperchen ist genau das gleiche. Auch das gleiche Stoffwechselendprodukt wie nach Dinitrobenzol, nämlich m-Nitranilin, scheint im Harn aufzutreten.

Tödliche Dosen. Frösche (Gewicht nicht angegeben) starben in Hubers Versuchen nach einmaliger Gabe von 0,005 g per os in 5 Tagen, nach 0,1—0,2 g innerhalb des ersten Tages, Kaninchen (Gewicht ebenfalls nicht angegeben) nach 0,1 g in 2 Tagen (Röhl). Von der Haut aus vergiftet starben Kaninchen nach 1 g pro Kilo in 24 bzw. 33 Stunden, eine Katze nach 0,4 g pro Kilo in 28 Stunden (Dambleff). Für Katzen von 3 kg ist 0,08 g nach White und Hay die geringste tödliche, 0,06 g eine schwer toxische, aber nicht tödliche Gabe. Ein Hund von 5½ kg starb nach 0,6 g in 6 Stunden. Beim Menschen bewirkte zweimalige Einreibung von je 0,1 g in 25proz. Lanolinsalbe deutliche

Vergiftungserscheinungen (Selbstversuch von Dr. Hay). Eine Katze, der an fünf aufeinanderfolgenden Tagen je 0,1 g einer 5proz. Dinitrobenzol-Vaselin-salbe auf ein rasiertes Hautstück eingerieben wurde, sah ich am 7. Tage daran zugrunde gehen.

### 3. Trinitrobenzol.

Über Trinitrobenzol scheint in der Literatur nur die Angabe von White und Hay<sup>1)</sup> vorzuliegen, daß es nicht viel giftiger als Dinitrobenzol sei. 50 Minims einer 1proz. Lösung sollen eine Katze subcutan nach einigen Stunden töten. Welches Trinitrobenzol verwandt wurde und unter welchen Erscheinungen der Tod eintritt, wird nicht angegeben.

### 4. p-Nitrochlorbenzol und Dinitrochlorbenzol.

Chilian<sup>2)</sup> fand 0,1 und sogar 0,5 g p-Nitrochlorbenzol pro Kilo Kaninchen, per os gegeben, unwirksam; bei gleichzeitiger Alkoholgabe (4 mal 3,5 g Alkohol in 42 Stunden) aber wirkte die Gabe von 0,1 g tödlich in 26 Stunden nach der letzten Alkoholgabe. Die so vergifteten Tiere zeigten folgende Symptome: Dyspnoe, Röcheln, Wälzbewegungen, Laufkrämpfe, starke fibrilläre Zuckungen, die in der Zunge begannen und sich über die ganze Körpermuskulatur, namentlich Brust und Vorderbeine, erstreckten, Nystagmus, dann Paresen, Erlöschen der Reflexe und Atemlähmung. Die Sektion ergab Hyperämie der Trachea, mäßiges Lungenödem und allgemeine venöse Stauung. Selbst 0,5 g sind infolge der schlechten Resorption ohne Wirkung, eine einmalige kleine Alkoholgabe 3 Stunden nach der Aufnahme bewirkt unter gleichen Symptomen nach 5 Stunden tödlichen Ausgang.

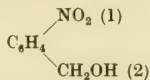
### 5. Nitrotoluole.

Von den drei isomeren **Mono-Nitrotoluolen** sind die p- und o-Verbindung nur auf ihr chemisches Verhalten im Organismus des Hundes von Jaffe<sup>3)</sup> genau untersucht. Über ihre relativ geringen Giftwirkungen finden sich nur spärliche Angaben.

Vom dem festen **p-Nitrotoluol** vertragen Hunde täglich 5 g Wochen hindurch ohne Störungen im Bereich des Nervensystems. Die Tiere verlieren die Freßlust, magern ab und werden häufig ikterisch. Diese Symptome schwinden schnell, sobald die Fütterung aufhört. Die Resorption vom Darm aus ist eine vollständige. Im Harn tritt p-Nitrobenzoesäure und p-nitrohippursaurer Harnstoff auf.

Das flüssige **o-Nitrotoluol** wirkt ziemlich heftig auf das Zentralnervensystem ein; aber die nicht näher beschriebenen Erscheinungen gehen nach einigen Stunden vorüber, wenn die Dosis nicht zu hoch ist, und die Tiere vertragen schließlich 2—4 g per os täglich oder jeden zweiten Tag wochenlang. Auch das anfänglich auftretende Erbrechen verliert sich und die Freßlust bleibt gut.

Neben wenig o-Nitrobenzoesäure fand sich als Hauptprodukt im Harn die als Uronitrotoluolsäure bezeichnete gepaarte Glykuronsäure, die als Paarling den o-Nitrobenzylalkohol



enthält.

<sup>1)</sup> R. P. White u. J. Hay, The Lancet 1901, II, S. 583.

<sup>2)</sup> Chilian, l. c.

<sup>3)</sup> M. Jaffe, Ber. d. dtsh. chem. Ges. 7, 1673 (1875); Zeitschr. f. physiol. Chemie 2, 47. (1878).

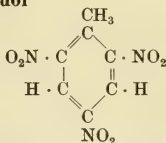


Einige kurze Angaben über giftige Dosen bei verschiedenartiger Einverleibung finden sich bei Dambly (l. c.): 0,25 mg (der o-Verbindung?) im Liter Atemluft machen eine Katze in 8—10<sup>1</sup>/<sub>2</sub> Stunden etwas schläfrig und rufen beim Kaninchen keine Vergiftungserscheinungen hervor. Per os bewirkt selbst 1 ccm pro Kilo nur vertiefte Atmung, Mattigkeit und Erholung nach 6 Stunden. Von der Haut aus rufen 0,5 g der o-Verbindung pro Kilogramm Atembeschleunigung, Hervortreten der Augen, Appetitlosigkeit mit Erholung nach 28 Stunden hervor, während die gleiche Dosis der m-Verbindung keine Erscheinungen und die doppelte Dosis der p-Verbindung nur ruhiges Verhalten und verminderte Freßlust bewirken.

Auch **Dinitrotoluol** (es handelt sich wohl um das 2,4-Dinitrotoluol) ist nach Dambly wenig giftig im Vergleich zum Dinitrobenzol. 5 g in die Haut eingerieben, töteten eine Katze nach 8 Stunden unter starker Methämoglobinbildung. Der feste schwarze Harn enthielt reichlich Blutfarbstoff, Magen und Darm waren stark hyperämisch, Blutungen in den Organen wurden nicht gefunden. Ein Kaninchen ertrug die Einreibung von 20 g in die Haut ohne Vergiftungserscheinungen.

Das durch Nitrieren von m-Chlornitrobenzol entstehende „**Dinitrochlorbenzol**“ wirkt nach Chilian qualitativ und quantitativ ähnlich wie das p-Chlornitrobenzol. Selbst in der Dosis von 0,6 g pro Kilo Kaninchen verursacht es keine nennenswerten Symptome wohl deshalb, weil es zu schwer resorbierbar ist. Dagegen bewirkte in einem Versuche 0,1 g pro Kilo schwere nach 20 Stunden zum Tode führende Vergiftungserscheinungen, wenn 5 und 6 Stunden hinterher je 3,5 ccm Alkohol pro Kilo verabreicht wurden. In anderen Versuchen erhielten sich hinwiederum Tiere von den Vergiftungen, die nach 0,1 und sogar 0,3 g und Alkohol auftraten.

#### Symmetrisches Trinitrotoluol



Das symmetrische Trinitrotoluol, das durch Nitrierung von Toluol mit starker Salpetersäure erhalten wird, ist ein schwach hellgelbes, fast geruchloses, kristallinisches Pulver vom Schmelzpunkt 82°. Bei dieser Temperatur sublimiert es langsam, bei gewöhnlicher Temperatur ist seine Dampfspannung sehr gering; es findet sich in der Fabrikluft nicht in Mengen, die in Betracht kommen.

Trinitrotoluol fand schon vor dem Kriege als ausgezeichnetes Sprengmittel wegen der durch seine relative Stabilität bedingten Ungefährlichkeit und seiner im Vergleich mit anderen Nitrokörpern namentlich dem Dinitrobenzol geringen Giftigkeit reichliche Verwendung. R. P. White<sup>1)</sup> faßte im Jahre 1901 sein Urteil in die Worte zusammen: „Trinitrotoluol ist im gewöhnlichen Gebrauch nicht giftig“, und die Erfahrungen der deutschen Fabrikärzte stimmten, wie ich aus persönlichen Besprechungen weiß, mit Whites Urteil überein<sup>2)</sup>. Bei

<sup>1)</sup> R. P. White, The Lancet, 31. Aug. 1901.

<sup>2)</sup> Vgl. dazu ferner: Merkblatt für Ärzte über Vergiftungen beim Arbeiten mit nitrierten Kohlenwasserstoffen usw. Unter Mitwirkung von Dr. F. Curschmann und anderen Sachverständigen bearbeitet im Kaiserl. Gesundheitsamt. Berlin 1918 bei Springer. — F. Kölsch, Münch. med. Wochenschr. 64, 965 (1917); Zentralbl. f. Gewerbehygiene 1917, Heft 3 u. ff. — Medical Research Committee, The causation and prevention of Tri-nitro-toluol (T. N. T.) poisoning reported by Benj. Moore 1917 (Special report series Nr. 11).

der massenhaften Verwendung des Trinitrotoluols zur Füllung von Granaten während des Kriegs wurden aber sowohl in Deutschland wie namentlich in England zahlreiche Vergiftungen an Arbeitern und Arbeiterinnen beobachtet, die, wie die genaueren Untersuchungen ergaben, auf Trinitrotoluol selbst und nur zum geringsten Teil auf anhaftende Verunreinigungen, niedriger nitrierte Toluole und Benzole und namentlich Trinitromethan, zurückzuführen waren.

Zahlreiche Tierversuche an Kaninchen, Hunden, Katzen, Meerschweinchen und Ratten (Moore und Mitarbeiter, eigene unveröffentlichte Versuche) zeigten, daß Trinitrotoluol allerdings in wesentlich höheren Dosen gleichartige Wirkungen entfaltet wie Dinitrobenzol. Nur die durch diesen Körper häufig hervorgerufenen charakteristischen Lähmungserscheinungen fehlten. Die Wirkungen auf das Blut, sowohl die morphologischen wie die spektroskopischen Veränderungen, sind von der gleichen Art, d. h. Methämoglobin ist im Blut des lebenden Tieres nur selten nachweisbar, am ehesten zu Beginn der Vergiftung. Ich habe es aber sowohl bei der Katze wie beim Hunde durch genaue Bestimmung der Absorptionsstreifen im Schummschen Gitterspektroskop nachweisen können, beim Kaninchen sicher nur im Leichenblut. Eiweiß und Blutfarbstoffe finden sich in dem dunkeln Urin. Auch Leberveränderungen wurden bei der Sektion öfter gefunden. Moore berichtet von drei solchen Beobachtungen an Kaninchen nach großen Dosen (0,6—1,5 g pro Kilo Tier). Es fanden sich ikterische Verfärbung des subcutanen Fettgewebes, seröser Flüssigkeit und des Randes der Leberläppchen, Nekrosen und fettige Degeneration in den Zentren der Acini. Bei einem Hunde vom Anfangsgewicht 12,5 kg, der täglich 0,5 g Trinitrotoluol innerlich in Gelatine kapseln erhielt, konnte ich wiederholt Bilirubin im Harn nach Huppert nachweisen. Foulerton<sup>1)</sup> beschreibt namentlich bei vergifteten Katzen in der Leber Rundzelleninfiltration, schlecht färbbare Kerne, Fetttropfchen teils im Bereich der Rundzelleninfiltration, teils in den Lobuli, sowie starke Fettinfiltrationen in den Nieren. Ähnliche Befunde an Leber und Nieren erhob er auch bei einigen Sektionen von Menschen.

Bei Arbeitern namentlich weiblichen Geschlechts sind während des Kriegs in Deutschland und England neben leichteren Vergiftungen, die unter dem Bilde des „Anilismus“ verliefen, schwere Fälle von aplastischer Anämie und toxischer Gelbsucht und tödliche Vergiftungen mit dem Sektionsbefunde der akuten Leberatrophie beobachtet worden.

Moore nimmt wohl mit Recht an, daß in der Blutschädigung, der Zerstörung roter Blutkörperchen, die eigentliche Giftwirkung des Trinitrotoluols zu suchen ist. Solange die Leber den Abbau des Blutfarbstoffs und das Knochenmark die Regeneration des Bluts bewältigt, braucht eine schwere Erkrankung nicht aufzutreten, nicht einmal die Zahl der Erythrocyten und der Hämingehalt brauchen wesentlich verändert zu sein. Es stellen sich dann höchstens Symptome einer etwas mangelhaften Sauerstoffversorgung des Organismus ein, blaß-cyanotische Verfärbung der sichtbaren Schleimhäute, zugleich deutet nach Moore eine Dunkelfärbung des Urins auf vermehrte Zersetzung von Blutfarbstoff ebenso wie ein vermehrter Bilirubingehalt des Bluts, den Pantou<sup>2)</sup> in zahlreichen Fällen von „minor Trinitrotoluol illness“ gefunden hat, bevor eine ikterische Färbung der Sklera nachweisbar ist.

Wenn aber Knochenmark oder Leber in der Aufrechterhaltung des Gleichgewichts von Blutzerfall und Regeneration versagen, so kann es zu einem Zu-

<sup>1)</sup> A. G. R. Foulerton, Journ. of the R. Army Medic. Corps **30**, Nr. 6, S. 535 (1918).

<sup>2)</sup> P. N. Pantou, The Lancet vom 21. Juli 1917, zit. nach Moores Bericht.

sammenbruch des Knochenmarks (aplastischer Anämie) oder der Leber mit Gelbsucht oder zu beiden kommen. Moore führt für den Zusammenhang beider Erkrankungen namentlich einen Fall an, bei dem sich 2 Monate nach der Erholung von einer toxischen Gelbsucht eine aplastische Anämie entwickelte, ohne daß inzwischen eine neue Berührung mit dem Gifte stattfand. Die Frage, ob eine direkte Einwirkung des Trinitrotoluols auf die Leber und auf das rote Knochenmark stattfindet, läßt Moore offen. Man muß dabei vielleicht daran denken, daß der Leber eine entgiftende Funktion gegenüber den Umwandlungsprodukten des Trinitrotoluols zukommt (s. u.) und daß bei einer unzureichenden Entgiftung die Leberzellen eine stärkere Schädigung erleiden.

Nicht genügend gestützt scheint mir der von Foulerton ausgesprochene Erklärungsversuch, der auch für andere lipoidlösliche leberschädigende Gifte wie Tetrachloräthan, Chloroform und Äther, Phosphor usw. Gültigkeit beansprucht. Foulerton nimmt eine Störung des Fettstoffwechsels infolge der Absorption von Giften, die eine besondere Affinität zum Fett haben, mit folgender (nicht hinreichend nachgewiesener) Lipämie an. Die Leber, die ja das Hauptorgan des Fettabbaus darstellt (Leathes), wird durch übermäßige Beanspruchung dieser Funktion und durch direkte Einwirkung des mit dem Fett in die Leber gelangten Gifts geschädigt. Als Argumente für die Schädigung des Fettstoffwechsels dienen Foulerton namentlich die erwähnten Fettinfiltrationen in anderen Organen, der Niere, gelegentlich auch der Lunge, die er bei Sektionen mit Trinitrotoluol vergifteten Menschen und Versuchstieren beobachtete.

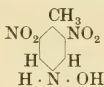
**Resorption und Ausscheidung.** Die sehr eingehenden Untersuchungen von Moore und seinen Mitarbeitern an Munitionsarbeitern und an Tieren haben einwandfrei ergeben, daß außer vom Verdauungstraktus aus die Resorption sehr leicht durch die intakte Haut erfolgt, daß dagegen mit der Atemluft das Gift kaum aufgenommen wird. Nach meinen eigenen Beobachtungen ist Trinitrotoluol bei Resorption durch die Haut sogar erheblich giftiger als vom Magen aus. Eine Katze, der an drei aufeinander folgenden Tagen je 0,1 g 5proz. Trinitrotoluol-Vaseline auf eine enthaarte Hautstelle eingerieben wurde, starb am vierten Tage, d. h. nach Einreibung von im ganzen 15 mg, während 60 mg täglich per os ein gleich großes Tier erst nach 7 Tagen töteten. Vielleicht spielt auch hierbei Entgiftung in der Leber eine Rolle.

Über die Umwandlungen, die Trinitrotoluol im Organismus erfährt, und über seine Stoffwechselprodukte liegen noch nicht genügend sichere Angaben vor. Moore gibt in seinem „Bericht“ darüber folgendes an: Das Verhalten ist bei den verschiedenen Versuchstieren und beim Menschen verschieden. Nur bei Ratten, die Trinitrotoluol per os erhalten haben, gibt der Urin direkt mit alkalischem Alkohol die gleiche rosarote Färbung wie Trinitrotoluol. Der Urin von Kaninchen und vom Menschen gibt, falls er nicht mit Trinitrotoluol verunreinigt ist, direkt die Färbung nicht, wohl aber fällt die Webstersche Probe positiv aus, die folgendermaßen angestellt wird: Der Urin, der zuvor ohne Zusatz mit Äther ausgeschüttelt wird, um Verunreinigungen durch Trinitrotoluol zu entfernen, wird mit dem gleichen Volum Schwefelsäure von 20 Volumprozent vermischt und mit Äther geschüttelt. Der abgetrennte Äther wird mit Wasser säurefrei gewaschen und dann mit alkalischem Alkohol (4proz. alkoholischer Kalilauge) versetzt, wobei eine Rosa-Purpurfärbung auftritt. Der Katzenurin gibt die Webstersche Reaktion nicht mit roter, sondern mit gelber Farbe.

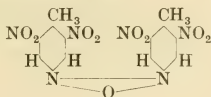
Über die Substanz, die die Webstersche Reaktion veranlaßt, ist eine weitere Veröffentlichung in Aussicht gestellt. Sie wird als Glykuronsäureverbindung



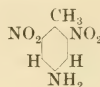
des 2,6-Dinitro-4-hydroxylaminotoluols (I) bezeichnet, das durch Kochen mit starker Salzsäure leicht in 2,6-Dinitro-4-azoxytoluol (II) und weiter in 2,6-Dinitro-4-aminotoluol (III) verwandelt wird. Die Azoxyverbindung wurde aus dem vorbehandelten Kaninchenharn isoliert und identifiziert.



(I)



(II)



(III)

Die intermediär im Körper entstehende Hydroxylaminverbindung ist ungefähr dreimal so giftig wie Trinitrotoluol selbst (vgl. dazu die Befunde von Lipschitz über m-Nitro-Phenylhydroxylamin und m-Dinitrobenzol).

Die Webstersche Reaktion kann zum Nachweis geringer Mengen von resorbiertem Trinitrotoluol auch beim Menschen dienen und hat hauptsächlich den Nachweis ermöglicht, daß die Resorption durch die intakte Haut sehr leicht erfolgt. Aber sicherlich ist die Hydroxylaminverbindung nicht das einzige Umwandlungsprodukt des Trinitrotoluols; denn nach meinen eigenen noch nicht abgeschlossenen Beobachtungen bildet der Urin des Menschen und aller untersuchten Versuchstiere (Katze, Hund, Kaninchen) mit Salzsäure und Nitrit behandelt und in sodaalkalischer oder ammoniakalischer Lösung mit Naphthol oder Naphtholderivaten gekuppelt, rote Azofarbstoffe. Es muß also auch eine Reduktion einer Nitrogruppe zur Aminogruppe im Tierkörper vor sich gehen. Die Azofarbstoffreaktion scheint der Websterschen an Empfindlichkeit nicht nachzustehen.

Tödliche Dosen. Nach den Angaben von Moore starb ein Kaninchen von 1,34 kg nach einmaliger Gabe von 2 g Trinitrotoluol per os nach 2 Tagen, je 0,75 g pro Kilogramm an fünf aufeinanderfolgenden Tagen töteten ebenfalls 2 Tage nach der letzten Gabe. Nach mehrmaliger Verabreichung genügen nach einem Versuche von Kölsch schon 0,5 g pro Kilogramm, nach meinen Erfahrungen selbst Dosen von 0,3—0,4 g pro Kilogramm, um denselben Effekt zu erzielen. — Über Dosen für Katzen s. o.

## 6. Nitro-Naphthaline.

Von den zahlreichen nitrierten Naphthalinen sind ein Mononitronaphthalin (ob  $\alpha$ - oder  $\beta$ -Verbindung, ist nicht angegeben) und ein technisches als Dinitronaphthalin bezeichnetes Produkt experimentell an Kaninchen von Kölsch<sup>1)</sup> geprüft. Beide wurden als sehr wenig giftig befunden, besonders das Dinitroprodukt: 3 bzw. 4 g pro Kilo Tier waren erforderlich, um bei einmaliger Darreichung den Tod herbeizuführen. Morphologische oder spektroskopisch nachweisbare Blutveränderungen wurden nicht beobachtet.

Allgemeine Vergiftungen am Menschen sind trotz ausgiebiger Verwendung der Nitronaphthaline als Ausgangsmaterial in der Teerfarbenindustrie und in der Sprengstofffabrikation nach Kölsch nicht bekannt geworden; nur Hornhauttrübungen und Sehstörungen sind von Frank, Hanke und Silex (zit. nach Kölsch) als Folge der Einwirkung von Nitronaphthalindämpfen bei Arbeitern wiederholt beobachtet worden.

<sup>1)</sup> F. Kölsch, Zentralbl. f. Gewerbehygiene **5**, 109 ff. (1917); dort ältere toxikologische und gewerbehygienische Literatur.

## 7. Nitrophenole.

### Mononitrophenole.

Von den Mononitrophenolen sind eingehender nur die o- und p-Verbindung untersucht.

Das **o-Nitrophenol** bildet schwefelgelbe Nadeln oder Prismen vom Schmelzpunkt  $44,3^\circ$  und Siedepunkt  $214^\circ$  und ist von aromatischem Geruch. Es löst sich in kaltem Wasser wenig, leicht in warmem Alkohol und Äther. In Öl läßt es sich in einer für subcutane Injektionen genügenden Weise emulgieren. Mit Alkali wird die Gelbfärbung intensiver.

**p-Nitrophenol** krystallisiert in farblosen Nadeln oder monoklinen Säulen vom Schmelzpunkt  $114^\circ$ , siedet fast unzersetzt und ist mit Wasserdämpfen nicht flüchtig; es ist in Wasser ziemlich, in Alkohol sehr leicht löslich. Das technische Produkt, mit dem die meisten Versuche [Levy<sup>1)</sup>] angestellt sind, hatte hellbraunrote Farbe, bittermandelähnlichen Geruch, löste sich in Wasser im Verhältnis 1 : 200 und bei Zusatz von wenig Natronlauge bis zu neutraler Reaktion im Verhältnis 1 : 125 mit intensiver zeisiggrüner Farbe. Es wirkte, wie Kontrollversuche zeigten, nicht anders wie die reine Substanz.

**m-Nitrophenol** bildet dicke, schwefelgelbe Krystalle vom Schmelzpunkt  $96^\circ$ , ist in kaltem Wasser schwer, in heißem Wasser leichter, in Alkohol und Äther leicht löslich.

Während nach Gibbs und Hare<sup>2)</sup> die vorwiegende Wirkung aller drei Nitrophenole beim Frosch und Hund in einer Herzlähmung mit vorausgehender mehr oder weniger ausgesprochener zentraler und peripherer Vagusreizung bestehen soll, sind nach den Untersuchungen von Keibel<sup>3)</sup> und Levy in K. B. Lehmanns Institut o- und p-Nitrophenol in erster Linie als „Nervengifte“ anzusprechen und bewirken bei Fröschen und Warmblütern Erregung und folgende Lähmung des Atemzentrums sowie Lähmung des übrigen Zentralnervensystems neben Symptomen zentraler Sympathicusreizung ohne sichtliche Beteiligung der Großhirnzentren.

Die p-Verbindung ist erheblich giftiger als die o-Verbindung. Das m-Nitrophenol soll in der Mitte stehen (Gibbs und Hare).

Von der p-Verbindung waren 50 mg pro Kilogramm Tier für den Frosch, 600 mg pro Kilogramm Kaninchen, 150–200 mg pro Kilogramm Katze die geringste tödliche Dosis, während nach nur wenig niedrigeren Gaben bald Erholung eintrat. Die Giftigkeit der p-Verbindung verhält sich zu der der o-Verbindung für Frösche wie 6 : 1, für Säugetiere ungefähr wie 3 : 1. Auch die Schnelligkeit der Wirkung ist bei der p-Verbindung sehr viel größer.

Über die Ausscheidung des o-Nitrophenols gibt Walko<sup>4)</sup> an, daß eine Vermehrung der gepaarten Schwefelsäuren im Harn danach auftritt. Nach Keibel wird der gelb gefärbte Harn, der nach Einverleibung der o- und p-Verbindung ausgeschieden wird, auf Alkalizusatz dunkler, auf Zusatz von Salpetersäure blaß wie die Nitrophenole selbst. Beim Destillieren mit Salzsäure geht anscheinend Nitrophenol über. Auch im Speichel hat Keibel Nitrophenol mit der Alkalifärbung nachgewiesen.

<sup>1)</sup> F. Levy, Weitere Beiträge zur Kenntnis der Nitrophenole. Inaug.-Diss. Würzburg 1902.

<sup>2)</sup> M. Gibbs und H. A. Hare, Archiv f. Anat. u. Physiol. 1889, Suppl. S. 273 ff.

<sup>3)</sup> E. Keibel, Ein Beitrag zur Kenntnis der nitrierten Phenole. Inaug.-Diss. Würzburg 1901.

<sup>4)</sup> K. Walko, Archiv f. experim. Pathol. u. Pharmacol. 46, 191 (1901).

Beim Frosch tritt als erste Wirkung des p-Nitrophenols starke Beschleunigung und Vertiefung der Atmung und gleichzeitig Abnehmen der motorischen Kraft auf. Allmählich erlöschen die Atembewegungen und die Reaktionen auf mechanische Reize, zuletzt von den Reflexen der Cornealreflex. Reflexsteigerungen oder Krämpfe gehen der Lähmung nicht voraus, nur ausnahmsweise wurden vereinzelte klinische Zuckungen, spontan oder reflektorisch ausgelöst, beobachtet. Die mechanische und elektrische Erregbarkeit des Zentralnervensystems und der peripheren Nerven bleiben nach dem Atemstillstand noch längere Zeit erhalten. Noch länger bleiben die Muskeln direkt erregbar. Die Totenstarre tritt zuweilen auffallend schnell ein, wenn auch nicht so schnell, wie es nach anscheinend nicht veröffentlichten Versuchen von Lehmann nach Dinitrophenol der Fall sein soll. Das Herz pulsiert in der Regel noch nach Stillstand der Atmung und Erlöschen der Reflexe. Bringt man das ausgeschnittene Froschherz in eine Lösung von 0,2 mg : 10 ccm, so wird es nicht beeinflusst; 1 mg : 10 ccm bewirken Pulsverlangsamung und Stillstand in einigen Minuten, 8 mg in einer Minute. Veränderungen des Blutes ließen sich weder spektroskopisch noch mikroskopisch nachweisen.

Kaninchen zeigen nach 3—4 Minuten große Atemnot und motorische Schwäche und sterben schnell an Atemlähmung mit tetanischen Erstickungskrämpfen. Maximale Erweiterung der Pupille und Lidspalte und Hervortreten der Augäpfel werden namentlich von Keibel hervorgehoben und als zentrale Sympathicusreizung angesprochen. Der Herzschlag überdauert die Atmung etwa um  $\frac{1}{2}$  Minute. Bei der Katze verlaufen die Wirkungen auf die Atmung und die motorischen Zentralapparate gleichartig, aber langsamer. Blutveränderungen vermißt Levy bei beiden Tierspezies, während Keibel bei einer von drei Katzen Methämoglobin nachweisen konnte.

Auch bei den Säugetieren tritt in der Regel auffallend schnell Muskelstarre ein. Nach Durchschneidung eines Ischiadicus bleibt dieses Symptom indessen in der Muskulatur des operierten Beines aus.

Die Sektion der Säugetiere ergibt wenig Charakteristisches: starke Hyperämie der Tracheal- und Bronchialschleimhaut, Hyperämie des Darms, Mesenteriums und der Niere, geringe pericardiale Exsudate und bei Verabreichung per os Schwellung der Magenschleimhaut, die von gallertartigem Schleim bedeckt ist.

Das o-Nitrophenol wirkt bei Fröschen auf die Atmung viel langsamer; das Stadium der Dyspnoe ist weniger ausgesprochen und protrahierter und endet auch mit Atemlähmung in Expirationsstellung. Nichttödliche Dosen machen am Nervensystem keine Erscheinungen, tödliche bewirken zunächst motorische Schwäche, Rückenlage wird ertragen; dann tritt eine Erhöhung der Reflexerregbarkeit ein, die sich nach  $\frac{1}{2}$ —1 Stunde zu reflektorisch auslösbaren und zuletzt auch spontan auftretenden klonischen und später tonischen Krämpfen steigert. Nach einem Höhestadium der spontanen Konvulsionen bleibt wieder ein Stadium erhöhter Reflexerregbarkeit, dies klingt im Laufe von Stunden ab, die Reflexerregbarkeit erlischt zuerst für mechanische, dann für elektrische Reize und mit ihr die Atmung. Noch während des Krampfstadiums tritt Lähmung der willkürlichen Bewegungen ein. Mit Eintritt der Atemlähmung wird das Rückenmark unerregbar, während die peripheren Nerven und Muskeln auf elektrische Reize noch gut reagieren.

Veränderungen des Bluts und Beeinflussung der Muskelstarre waren nicht nachweisbar.

Bei Kaninchen und Katzen sind die Reizungserscheinungen in bezug auf Atmung und motorischen Apparat gering. Die Tiere gehen unter allmäh-



licher Lähmung der Motilität, Sensibilität und Reflexe an Atemstillstand zugrunde. Eine auffallende Tachykardie ist vielleicht auf Lähmung des Vaguszentrum zu beziehen.

Das Kaninchenblut zeigte keine Veränderungen, im Katzenblut war Methämoglobin nachweisbar.

Die Sektionsbefunde glichen denen nach p-Nitrophenol.

Über 1, 2, 4-Dinitrophenol-Wirkungen berichtet Walko kurz folgendes: Es wirkte, Kaninchen zu 0,08 g subcutan verabreicht, nach wenigen Minuten, in der Hälfte der Dosis erst nach mehreren Tagen tödlich. Der Tod erfolgte unter plötzlich auftretenden tonisch-klonischen Krämpfen unter Lähmung des Atemzentrums bei normaler Herzaktion. Die spektroskopische Untersuchung des Blutes ergab kein Methämoglobin. Im Harn war keine Aminoverbindung nachweisbar. Nach Angaben von Moore (l. c.) starb ein Kaninchen (Gewicht nicht angegeben) nach subcutaner Injektion von 0,1 g in Öl in  $2\frac{1}{2}$  Stunden, wobei die Nieren eine positive Reaktion auf Aminonitrophenol gaben. 0,1 g in Lanolinsalbe eingerieben, tötete ein Kaninchen in  $3\frac{1}{2}$  Tagen.

Die Vergiftungssymptome bei Menschen, die in der Munitionsfabrikation mit dem Körper in Berührung kamen, waren nach Beobachtungen von Et. Martin in Frankreich und Moore gleicher Art wie die nach Trinitrotoluol; nur ist Dinitrophenol wesentlich giftiger und es scheint seine tödliche Wirkung als Blutgift zu entfalten, bevor Leberschädigungen in die Erscheinung treten.

Trinitriphenol (Pikrinsäure) s. im Kapitel „Farbstoffe“.

# Aromatische Monamine.

Von

weiland **Erwin Rohde** - Heidelberg<sup>1)</sup>.

## Anilin.

**Anilin**  $C_6H_5NH_2$ . Amidobenzol. Synonym: Anilinum, Anil, Phenylamin:



Mol.-Gewicht 93,07. Farblose, ölige, ziemlich stark lichtbrechende Flüssigkeit von schwachem charakteristischem Geruch und brennendem Geschmack. Schmelzp.<sup>2)</sup>: — 6,2° C. Siedep.<sup>1)</sup>: 184,4° C (760) destilliert unzersetzt, der Dampf brennt mit leuchtender und rußender Flamme; verdampft schon bei Zimmertemperatur und kann dadurch zu Intoxikationen Veranlassung geben. Spez. Gew. bei 0° = 1,039<sup>1)</sup>, bei 12° = 1,0276, bei 16° = 1,024. Löslichkeit: bei 12,5° C 1 : 31 Teilen Wasser; die gesättigte wäßrige Lösung enthält bei 16° C 3,2% Anilin. Reines Anilin nimmt selbst ca. 5% Wasser auf. Leicht löslich in Alkohol und Äther, Aceton, Schwefelkohlenstoff, fetten und ätherischen Ölen. Die wässerige Lösung besitzt nur sehr schwach alkalische Reaktion, die durch die Grünfärbung des violetten Dahlienfarbstoffs nachweisbar ist (nicht durch Lackmus, Phenolphthalein, Curcuma). Beim Stehen an der Luft tritt Verfärbung ein (gelb, rot und endlich braun).

Darstellung aus Nitrobenzol, Acetanilid, im großen aus Steinkohlenteer. Im Anilinöl des Handels zu etwa 90% enthalten. Mit anorganischen und organischen Säuren bildet Anilin gut charakterisierte, meist leicht wasserlösliche und gut krystallisierte Salze, die sich beim Stehen an der Luft aber verfärben und bräunen. In wäßriger Lösung reagieren sie meist sauer.

Identitätsreaktionen. Wäßrige Lösungen des Anilins oder seiner Salze färben Fichtenholz intensiv gelb, mit der Lösung eines unterchlorigsauren Salzes (Chlorkalk, unterchlorigsaures Natron) entsteht schön purpurviolette Färbung, die nach und nach in ein schmutziges Rot übergeht; ein Überschuß des Reagens ist zu vermeiden; gilt als sicherste Probe. Nachfolgender Zusatz von Schwefelammon ruft vorübergehende Rosarotfärbung, schwach ammoniak-

<sup>1)</sup> Von E. Rohde in den Jahren 1913 und 1914 vor seinem Tode im wesentlichen fertiggestellten Beiträge zu diesem Handbuch sind von uns unter Wahrung der ursprünglichen Form und Anordnung durchgesehen und ergänzt (vergl. die Bemerkung in dem 1920 erschienenen 2. Bande Seite 1).

Ph. Ellinger und R. Gottlieb. Heidelberg, März 1922.

<sup>2)</sup> Physikal.-chem. Tabellen. Landolt-Börnstein, Roth (1912), S. 239.

haltige Phenollösung eine Blaufärbung hervor (Jacquemin und Dragendorff). Verfeinert wird die Probe dadurch nicht (Kunkel, Toxikologie 2, S. 604).

Anilin in konzentrierter Schwefelsäure gelöst gibt mit einem Tropfen einer wäßrigen Kalibichromatlösung vergängliche Blaufärbung.

Bromwasser ruft auch in verdünnten Anilininlösungen (1 : 69 000) noch fleischrote Fällung hervor. Hg-, Pt-, Au-Chlorid und Pikrinsäure fällen Anilin bei mäßigen Verdünnungen.

Die Isolierung aus Körperflüssigkeiten und Organen gelingt nach dem Stas-Ottoschen Verfahren<sup>1)</sup>. Zum sicheren Nachweis benutzt man den Siedepunkt der Base (184,4° bei 760 mm) oder bei kleineren Mengen den Schmelzpunkt des Acetanilids (115°), welches man sehr leicht aus winzigen Mengen Anilin in ausreichender Menge erhalten kann. Als primäres Amin gibt Anilin intensive Isonitrilreaktion.

**Wirkung auf Eiweißkörper.** Zusatz von Anilinöl zu Eiweißlösungen bedingt nach einigen Sekunden eine Trübung, die durch Schütteln in 15—20 Sekunden zur vollständigen Ausfällung führt. Blut wird durch Schütteln mit Anilin in ein Koagulum verwandelt. Gesättigtes Anilinwasser (3,1%) trübt Eiweißlösungen nur schwach, Anilinsalze tun dies dagegen gar nicht.

Die **Wirkung auf niedere Pflanzen und Tiere** ist gering. In einer 0,1proz. Lösung starben Algen und Infusorien innerhalb 6 Stunden nicht ab, nach 48stündiger Einwirkung allerdings waren toxische Wirkungen deutlich [Bokorny<sup>2)</sup>]; in 0,02proz. Lösung, mit Benzol verglichen, erwies sich Anilin als etwas weniger giftig als Benzol.

**Wirkungen auf höhere Tiere.** Allgemeines Vergiftungsbild am Menschen: Die wichtigsten Symptome sind Cyanose und Vergiftungserscheinungen von seiten des Zentralnervensystems (geringe Erregung und hauptsächlich Lähmung).

Die Cyanose, in geringem Grade nicht von Dyspnöe und subjektivem Unbehagen begleitet, tritt bei schwerer Vergiftung verbunden mit Dyspnoe sehr stark hervor; am auffallendsten zeigt sie sich im Gesicht (Lippen) und an den Nagelgliedern. Sie ist bedingt zum Teil nur durch venöse Stauung, zum Teil sicher durch die Veränderung des Bluts (Methämoglobinbildung), zum Teil vielleicht auch durch Ablagerung eines aus dem Anilin sich bildenden Farbstoffes (s. unten).

Die gleichzeitige Affektion des Zentralnervensystems äußert sich in Müdigkeitsgefühl, Kopfschmerz, Schwindel, taumelndem Gang, Benommenheit, manchmal treten Erbrechen und Durchfälle auf. Bei zunehmender Vergiftung tritt Bewußtlosigkeit ein, die Pupillen sind starr, reagieren nur träge, die Kniereflexe sind erhalten; als charakteristisch werden Zuckungen in der Muskulatur bezeichnet. Die Respiration ist beschleunigt, aber nicht so stark, wie man nach der vorhandenen Cyanose erwarten sollte [Frank und Beyer<sup>3)</sup>], unter Umständen von Trachealrasseln begleitet; die Funktion der Kreislauforgane bleibt oft auffallend lange normal [Fr. Müller<sup>4)</sup>], in anderen Fällen ist der Puls bald klein und leicht unterdrückbar [Frank und Beyer<sup>3)</sup>]. Die Haut ist feucht und kalt, die Körpertemperatur sinkt. Der Tod erfolgt in tiefem Kollaps, manchmal unter Krämpfen; die Todesursache ist in der fort-

<sup>1)</sup> Vgl. R. v. Engelhardt, Diss. Dorpat (1888); dort ausführliche Literaturzusammenstellung.

<sup>2)</sup> Th. Bokorny, Archiv f. d. ges. Physiol. 64, 294 (1896).

<sup>3)</sup> Frank u. Beyer, Münch. med. Wochenschr. (1897), S. 57.

<sup>4)</sup> Fr. Müller, Deutsche med. Wochenschr. (1885), Nr. 2.



schreitenden Blutveränderung und der Lähmungswirkung auf das Zentralnervensystem zu suchen: Gefäßthrombosierungen spielen keine Rolle [Falkenberg<sup>1)</sup>]. Sektion: Überfüllung der Venen, multiple Blutungen, Pigmentablagerungen in der Leber, Braunfärbung des Bluts.

Erholen sich die Patienten, so tritt meist ikterische Verfärbung der Haut auf; in seltenen Fällen wurden danach Psychosen beobachtet<sup>2)</sup>. Über chronischen Anilismus (Anilinkachexie und schwere Anämie) berichtet Hirt<sup>3)</sup>. Das Auftreten von Blasengeschwülsten wird von Seyberth<sup>4)</sup> beschrieben.

Das Vergiftungsbild am Tier ist ähnlich: Cyanose, schwere Blutveränderungen, Dyspnoe, Speichelfluß, Sinken der Körpertemperatur, zunehmende Benommenheit, Zuckungen und Konvulsionen, Tod im Kollaps. Das gilt für Katzen und Hunde [v. Engelhardt<sup>5)</sup>]. Bei Kaninchen, Meerschweinchen, Fröschen treten Krämpfe stärker hervor (klonisch, seltener tonisch). Schuchardt<sup>6)</sup>, Krefting<sup>7)</sup>, Harnack und Witkowski<sup>8)</sup>, Wrozek<sup>9)</sup>.

Jaffé<sup>10)</sup> setzte Mäuse, Ratten und Kaninchen monatelang Anilindämpfen aus. Das Vergiftungsbild, das die nach 6—16 Monaten zugrunde gehenden Tiere boten, bestand in der Regel in eitrigen Veränderungen in der Lunge, daneben in Schädigungen von Herz, Leber und Nieren.

Letale Dosen. Katze<sup>5)</sup>: 0,1—0,2 g pro Kilogramm per os, 0,1 subcutan. Hund<sup>11)</sup>: ca. 0,5 g pro Kilogramm. Kaninchen<sup>12)</sup>: 1,0—1,5 g. Meerschweinchen<sup>11)</sup>: 2,5 g pro Kilogramm. Mensch: ca. 25 g [Fr. Müller<sup>13)</sup>].

Über die Giftigkeit anilinhaltiger Einatmungsluft hat Falckenheim<sup>14)</sup> quantitative Untersuchungen angestellt. Er fand an Katzen bei 0,64—0,36 mg Anilin pro Liter Luft eine Einwirkungszeit von 4—6 Stunden nötig, um den Tod in den nächsten 7—12 Stunden zu erzielen; bei 1,15—1,2 mg genügt 2—3½ Stunden Wirkungszeit. Vom Menschen wurde 0,3 mg pro Liter Luft ¼—½ Stunde lang ohne Schaden (und ohne Cyanose) vertragen.

Die Resorptionsverhältnisse sind noch nicht quantitativ verfolgt worden; was konstatiert wurde, ist folgendes: Die Aufnahme kann von den Schleimhäuten des Magendarmkanals, des Bronchialtrakts und von der Haut aus erfolgen.

Daß die Ausscheidung im Urin zum Teil als reines Anilin erfolgt [Fr. Müller<sup>13)</sup>, v. Engelhardt<sup>15)</sup>, Frank und Beyer<sup>16)</sup>], wird von Krefting<sup>17)</sup>,

<sup>1)</sup> Falkenberg, Diss. Marburg (1890). Klin. Literatur vgl. weiter: Kolber, Diss. Basel (1907). — Trespe, Münch. med. Wochenschr. (1911), S. 1720. — Krause, Med. Klinik 4, 10.

<sup>2)</sup> Joseph Koller, Diss. Basel (1907); dort Literatur über klinische und tierexperimentelle Beobachtung.

<sup>3)</sup> Hirt, Die Krankheiten der Arbeiter. Leipzig (1875).

<sup>4)</sup> Seyberth, Münch. med. Wochenschr. 54, 1573; zit. nach Maly, Tierchemie (1907), S. 714.

<sup>5)</sup> v. Engelhardt, l. c.

<sup>6)</sup> Schuchardt, Virchows Archiv 20.

<sup>7)</sup> Ewald Krefting, Diss. Würzburg (1890).

<sup>8)</sup> E. Harnack u. Witkowski, Arch. f. experim. Pathol. u. Pharmakol. 5, 426 (1876).

<sup>9)</sup> A. Wrzosek, S. Horoszkiewicz u. B. Rzegocinski, Przegląd lekarski (Krakau) 42, 211; zit. nach Maly, Tierchemie (1903), S. 995.

<sup>10)</sup> R. Jaffé, Zentralbl. f. allgem. Pathol. u. Anat. 31, 57 (1920).

<sup>11)</sup> Falkenberg, Diss. Marburg (1890).

<sup>12)</sup> Kunkel, Toxikologie 2, 604 (1901).

<sup>13)</sup> Fr. Müller, Deutsche med. Wochenschr. (1885), Nr. 2.

<sup>14)</sup> Willy Falckenheim, Diss. Würzburg (1905).

<sup>15)</sup> v. Engelhardt, Diss. Dorpat (1888).

<sup>16)</sup> Frank u. Beyer, Münch. med. Wochenschr. (1897), S. 57.

<sup>17)</sup> Krefting, Diss. Würzburg (1890).

Schuchardt<sup>1)</sup>, Sonnenkalb<sup>2)</sup> und Schmiedeberg<sup>3)</sup> bestritten. Ram-bousek<sup>4)</sup> findet bei Kaninchen eine Ausscheidung von unverändertem Anilin durch den Harn in Spuren, dagegen wird von dem intravenös, subcutan oder per os einverleibten Anilin innerhalb 24 Stunden bis zu 1% durch die Lunge ausgeschieden. Sichergestellt dagegen ist eine Paarung mit Schwefelsäure nach Oxydation zu Paramidophenol [Schmiedeberg, Tauber<sup>5)</sup>, Fr. Müller<sup>6)</sup>, v. Engelhardt<sup>7)</sup>], wobei die gepaarte Schwefelsäure in einer dem zugeführten Anilin etwa äquivalenten Menge zunimmt [Schmiedeberg<sup>3)</sup>].

Auch als Fuchsin soll Anilin zum Teil ausgeschieden werden [Leloir<sup>8)</sup>], doch konnte dieser Befund von Fr. Müller<sup>6)</sup> und Frank und Beyer<sup>9)</sup> u. a. nicht bestätigt werden.

Außer durch Niere und Lunge wird ein kleiner Teil des Anilins auch durch die Speicheldrüsen ausgeschieden [v. Engelhardt<sup>7)</sup>].

Örtliche Wirkungen. Leichte ätzende Wirkungen auf Schleimhäute werden von einigen Autoren angegeben (z. B. von Schuchardt<sup>1)</sup> auf Conjunctiva und Cornea des Frosches bei Aufträufeln von reinem Anilin, das allerdings von „portweinartiger Farbe“ war, also vielleicht nicht ganz rein). Nach Verschlucken von Anilinöl mit tödlichem Ausgang dagegen wird in den Sektionsprotokollen keine Verätzung von Gaumen und Zunge erwähnt<sup>6)</sup>. Anilindampf ruft keine oder nur sehr geringe Reizungen hervor<sup>10)</sup>. Im Unterhautzellgewebe sah v. Engelhardt<sup>7)</sup> bei subcutaner Injektion Imprägnation mit roten, blauen und gelben Farbstoffen, anscheinend Umwandlungsprodukte des Anilins. Bei äußerer Applikation kann es zu Ekzemen kommen<sup>11)</sup>.

Die Wirkung auf das Blut steht im Vordergrund des Vergiftungsbildes; sie ist zum Teil schuld an der schweren Cyanose. Sie besteht in einer Veränderung des Blutfarbstoffes in Methämoglobin [Fr. Müller<sup>6)</sup>] und in einer Strukturveränderung der Erythrocyten. Nachgewiesen ist die Methämoglobinbildung bei Menschen und Tieren [Hunde, Katzen<sup>7)</sup> und auch Kaninchen<sup>12)</sup>]; sie geht der Schwere der Vergiftung parallel [Falkenberg<sup>13)</sup>]. Doch brauchen Methämoglobinbildung und die morphologischen Veränderungen der Erythrocyten nicht einander parallel zu gehen; es wurde sowohl beobachtet, daß die Methämoglobinbildung deutlich war zu einer Zeit, wenn Formveränderungen nicht oder nur andeutungsweise zu erkennen waren, und umgekehrt ließ sich manch-

<sup>1)</sup> Schuchardt, Archiv d. Pharmazie **106**, 150 (1861).

<sup>2)</sup> Sonnenkalb, Anilin u. Anilinfarbenschr., Leipzig (1864).

<sup>3)</sup> Schmiedeberg, Archiv f. experim. Pathol. u. Pharmakol. **8**, 10; Zeitschr. f. physiol. Chemie **1**, 266.

<sup>4)</sup> J. Ram-bousek, Sitz.-Ber. Wien. Akad. **121**, 135 (1913), zit. nach Zentralbl. für Biochem. u. Biophysik **16**, 430.

<sup>5)</sup> Tauber, Diss. Jena (1878).

<sup>6)</sup> Fr. Müller, Deutsche med. Wochenschr. (1885), Nr. 2.

<sup>7)</sup> R. v. Engelhardt, Diss. Dorpat (1888). Vgl. dazu Koller, Diss. Basel (1907); dort Literatur.

<sup>8)</sup> Leloir, Gaz. méd. de Paris (1879); zit. nach v. Engelhardt, l. c.

<sup>9)</sup> Frank u. Beyer, Münchn. med. Wochenschr. (1897), S. 57.

<sup>10)</sup> Kunkel, Toxikologie **2**, 606.

<sup>11)</sup> Kobert, Intoxikationen. (1893), S. 499.

<sup>12)</sup> Ewald Krefting, Diss. Würzburg (1890). Kaninchen scheinen besonders resistent gegen die Methämoglobin-Bildung zu sein. Manche Beobachter konnten keine Methämoglobin-Bildung bei ihnen entdecken. Ob als Ursache dafür das verschiedene Verhalten von Carnivoren und Haslivoren Amidophenolen gegenüber anzusehen ist [vgl. Heubner<sup>9)</sup> S. 1053], mag dahingestellt bleiben.

<sup>13)</sup> W. Falkenberg, Diss. Marburg (1890).

mal trotz intensiver Formveränderungen der Erythrocyten kein Methämoglobin nachweisen [v. Engelhardt<sup>1)</sup>, W. Falkenberg<sup>2)</sup>]. Das Methämoglobin wird sowohl in vivo wie in vitro gebildet; es geht in den Urin über.

Ob die Methämoglobinbildung besonders stark in den Digestionsorganen stattfindet, wie Krefting<sup>3)</sup> angibt, bedarf noch der Nachuntersuchung, ebenso die Annahme v. Engelhardts<sup>1)</sup>, daß labilere und stabilere Formen des Methämoglobins entstünden.

Die Methämoglobinbildung durch Anilin in vitro verfolgte Ellinger<sup>4)</sup> quantitativ durch Messung des Sauerstoffverbrauchs von Gänseerythrocyten nach Zusatz verschiedener Anilinemengen und Vergleich mit der Atmung unbehandelter Erythrocyten. Im Gegensatz zum Acetanilid ist hier der Grad der Methämoglobinbildung abhängig von der Konzentration. Ein Gehalt von 0,5% Anilin setzt die Atmungsfähigkeit des Gänseblutes auf etwa 40% des normalen herab.

Neben dem Methämoglobin soll an der Cyanose noch ein blauschwarzer Farbstoff schuld sein, der sich im Gewebe ablagert. Seine Existenz scheint noch nicht sicher nachgewiesen; klinisch spricht dafür, daß die blaue Farbe auf Druck nicht verschwindet [Dehio<sup>5)</sup>, Frank und Beyer<sup>6)</sup>]. v. Engelhardt<sup>1)</sup> hat im Blut, im Harn und den Organen vergifteter Katzen blauschwarze Pigmentschollen gesehen, die sich gegen alle Lösungsmittel als unlöslich erwiesen; v. Engelhardt hält sie, allerdings ohne es beweisen zu können, für Anilinschwarz.

Die morphologischen Blutveränderungen sind von Olivier und Bergeron<sup>7)</sup> und von v. Engelhardt<sup>1)</sup> im Tierversuch verfolgt worden; es bildeten sich warzenartige Abschnürungen an den Erythrocyten, Granulationen, Poikilocytose und Schattenbildung. Doch scheinen die Veränderungen oft nur gering zu sein. Falkenberg<sup>2)</sup> z. B. vermißt einen Zerfall der Erythrocyten. Die Zahl der Erythrocyten nahm ab, die der weißen Blutkörperchen zu (relativ?).

Den Einfluß des Anilins auf Blut in vitro studierte v. Engelhardt (l. c.). 1 proz. Lösungen übten keinen Einfluß aus; kalt gesättigte Lösungen dagegen brachten Gerinnung in stärkeren Konzentrationen und Methämoglobinbildung in schwächeren Konzentrationen hervor (auf 1 cem Blut 0,25 der Anilinbildung. Ebenso wirkten Anilinsalze. Vorsichtiger Zusatz von einigen Tropfen macht größere Mengen Blut lackfarben [Jaffe<sup>8)</sup>]).

Den Mechanismus der Methämoglobinbildung beim Anilin und einer Anzahl analog gebauter Körper, der unmittelbar weder auf reduzierende noch oxydierende Eigenschaften zurückgeführt werden kann, sucht Heubner<sup>9)</sup> durch eine vorausgehende Oxydation zu Aminophenol zu erklären.

Das so gebildete o- oder p-Amidophenol geht durch Sauerstoffaufnahme in das entsprechende Chinonimin über, das dann durch Hämoglobin unter Oxydation des letzteren zu Methämoglobin wieder zu Amidophenol reduziert wird.

<sup>1)</sup> R. v. Engelhardt, l. c.

<sup>2)</sup> W. Falkenberg, l. c.

<sup>3)</sup> Ewald Krefting, l. c.

<sup>4)</sup> Ph. Ellinger, Zeitschr. f. physiol. Chemie **111**, 86 (1920).

<sup>5)</sup> Dehio, Berl. klin. Wochenschr. (1888), S. 11.

<sup>6)</sup> Frank u. Beyer, Münch. med. Wochenschr. (1897), S. 57.

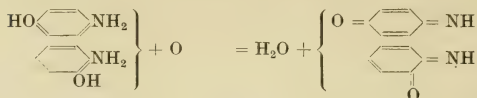
<sup>7)</sup> Oliver u. Bergeron, Journ. de la Physiol. **6** (1863); zit. n. v. Engelhardt

<sup>8)</sup> Jaffe, Zeitschr. f. physiol. Chemie **2**, 62 (1878).

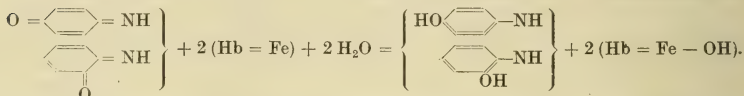
<sup>9)</sup> W. Heubner, Archiv f. experim. Pathol. u. Pharmakol. **72**, 241 (1913).



Amidophenol + Sauerstoff = Wasser + Chinonimin.



Chinonimin + Hämoglobin + Wasser = Aminophenol + Methämoglobin



Dabei kann dasselbe Aminophenolmolekül nacheinander unbegrenzte Mengen Hämoglobin in Methämoglobin verwandeln, während bei einmaliger Umsetzung jeweils ein Aminophenolmolekül auf zwei Hämoglobinmoleküle einwirkt. Diese quantitativen Verhältnisse, die dem Amidophenol eine katalysatorähnliche Wirkung zuweisen, sind der Ausgangspunkt der Heubnerschen Hypothese gewesen, die hier und in dem abweichenden Verhalten des m-Amidophenols ihre stärkste Stütze hat.

Als Folge der starken Zerstörung des Blutfarbstoffes wird das Auftreten von Ikterus betrachtet mit konsekutivem Auftreten von Gallenfarbstoff im Urin; nach Gallensäuren suchte v. Engelhardt (l. c.) vergeblich im Urin vergifteter Katzen (im Gegensatz zu Stadelmann<sup>1)</sup>, der bei dem durch Toluylen-diamin erzeugten Ikterus Gallensäure im Harn fand; s. dieses).

Kreislauf. Anfangs scheint eine Steigerung des Blutdrucks und der Herzaktion einzutreten (z. B. Krefting<sup>2)</sup> an Kaninchen), in späteren Stadien eine Lähmung der Vasomotoren und des Herzens, was Zahl und Kraft der Herzschläge anlangt. Am isolierten Herzen fand Favel<sup>3)</sup>, daß die Pulszahl unverändert bleibt, die Kontraktionen aber höher wurden. Als Reizwirkung wird man es ebenfalls deuten können, daß schwefelsaures Anilin den Muscarinstillstand aufhebt [Harnack und Witkowski<sup>4)</sup>].

Niere: Eine Reizung scheint nur in geringem Maße auch bei tödlichen Vergiftungen einzutreten. Fr. Müller<sup>5)</sup> vermißt in einem solchen Falle Eiweiß im Urin; auch Blutfarbstoff und Zucker ließ sich nicht nachweisen, Fehlingsche Lösung aber wurde reduziert. In Tierversuchen sind häufig Zylinder, Methämoglobin und Oxyhämoglobin, Gallenfarbstoff (aber keine Gallensäure), Boström'sche Tröpfchen (zerfallene Blutkörperchen oder zusammengeballte Blutfarbstoffe) nachgewiesen worden [vgl. z. B. v. Engelhardt<sup>6)</sup>]. Jaffe<sup>7)</sup> wies im Kaninchenharn Traubenzucker nach neben anderen reduzierenden Substanzen und Hämoglobin.

Leber: Die Gallenproduktion wird von v. Engelhardt<sup>6)</sup> als stark vermehrt bezeichnet; die Leber ist in tödlichen Vergiftungen (Katze, Hund) oft ikterisch gefunden, als Folge der starken Blutzerstörung (hämo-hepatogener Ikterus,

<sup>1)</sup> Stadelmann, Archiv f. experim. Pathol. u. Pharmakol. **14**, **15**, **16** (1881—83).

<sup>2)</sup> Krefting, Diss. Würzburg (1890).

<sup>3)</sup> P. Favel, De l'action de quelque médicam. sur le cœur isolé. Paris (1887). Unzugänglich im Original; zit. nach Koller, Diss. Basel (1907).

<sup>4)</sup> F. Harnack u. L. Witkowski, Archiv f. experim. Pathol. u. Pharmakol. **5**, 429 (1876).

<sup>5)</sup> Fr. Müller, l. c.

<sup>6)</sup> v. Engelhardt, l. c.

<sup>7)</sup> Jaffe, l. c.

Engelhardt). Auch beim Menschen ist mehrfach Ikterus bei protrahierteren Vergiftungen beschrieben [Dehio<sup>1)</sup>, Bachfeld<sup>2)</sup>, Koller<sup>3)</sup>].

Die Körpertemperatur wird in allen Tierversuchen als herabgesetzt bezeichnet; wenn auch der Mechanismus dieser antipyretischen Wirkung noch völlig unbekannt und zum größten Teil jedenfalls als Folge des Kollapses zu betrachten ist, so hat die Tatsache doch gewisses Interesse, weil Anilin die Muttersubstanz des Antifebrins ist.

Nervensystem: Eine genauere Analyse jener schon oben geschilderten Lähmungs- und Erregungserscheinungen scheint noch nicht vorgenommen zu sein. Unbekannt ist auch, wieweit die Erscheinungen als direkte Vergiftungsfolgen, wieweit als Folge der Bluterstörung zu betrachten sind. Falkenberg hält die erstere Meinung für richtig, weil er bei Meerschweinchen und Kaninchen die eigenartigen Krämpfe schon eintreten sah, bevor eine Blutveränderung nachweisbar war.

### Anilinabkömmlinge.

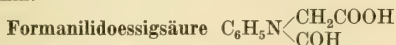


Farblose Krystalle. Schmelzp.  $46^\circ \text{C}$ . Löslich in Wasser und Alkohol. Hat sich klinisch als Analgeticum und Antipyreticum nicht bewährt; als Lokal-anästheticum benutzte man es in 50 proz. Lösung. Klinische Literatur vergleiche: Therap. Monatsh. 1894, S. 284; Penzoldt, Archiv f. exp. Pathol. u. Pharmakol. **26**, 313. 1890.

Im Tierexperiment ähnelt es in der Wirkung dem Anilin: zuerst Erregungserscheinungen (Reflexerhöhung, Zuckungen, Zittern), dann Lähmung; manchmal Speichelfluß. Temperaturerniedrigung um  $1\text{--}2^\circ \text{C}$ . Blutdruck anfangs erhöht, dann herabgesetzt (Vasomotorenlähmung); ebenso Atemfrequenz. Vaguspulse. Tod durch Atemlähmung. Vgl. dazu Gibbs und Reichert<sup>4)</sup>, Kleine<sup>5)</sup> und Binet<sup>6)</sup>.

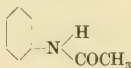
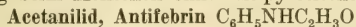
Im Harn als Paramidophenol (Kaninchen) und als o-Oxycarbanil (Hund), Kleine<sup>5)</sup>.  $\text{C}_6\text{H}_4 \begin{smallmatrix} \text{N} \\ \diagup \\ \text{O} \end{smallmatrix} \text{C}(\text{OH})$ .

Letale Dosen: Hund: 0,4—0,5 g pro Kilogramm. Frosch: 0,8 g pro Kilogramm.



in der Wirkung<sup>7)</sup> dem Formanilid ähnlich, geringe antipyretische Wirkung.

0,75 g des Natriumsalzes bei Kaninchen unwirksam, aber schon nach 0,25 g pro Kilogramm subcutan tritt Methämoglobinstreifen im Blut auf [Penzoldt<sup>8)</sup>]. 1,0 g beim Menschen ohne antipyretische Wirkung.



<sup>1)</sup> Dehio, Berl. klin. Wochenschr. (1888), S. 1.

<sup>2)</sup> Bachfeld, Vierteljahrsschr. f. gerichtl. u. öffentl. Medizin (1898).

<sup>3)</sup> Koller, Diss. Basel (1907).

<sup>4)</sup> Gibbs u. Reichert, Engelmanns Archiv, Suppl. (1892), S. 259.

<sup>5)</sup> Kleine, Zeitschr. f. physiol. Chemie **22**, 327 (1896).

<sup>6)</sup> P. Binet, Genève (1889); zit. nach Maly, Tierchemie (1890), S. 60.

<sup>7)</sup> P. William Weber, Diss. Erlangen (1889).

<sup>8)</sup> Penzoldt, Archiv f. experim. Pathol. u. Pharmakol. **26**, 313 (1890).

Mol.-Gew. 135,08. Weiße glänzende Blättchen oder rhombische Tafeln von schwach hemmendem Geschmack. Wässrige Lösung reagiert neutral. Schmelzpunkt 115—116° C. Siedep. ohne Zersetzung bei 303,8 [760<sup>1</sup>]. Schwer löslich in Wasser (1 : 190 kalt, 1 : 18 heiß), leicht in Alkohol, Äther und Chloroform.

Nachweis: Durch Isonitrilreaktion und Schmelzpunkt. Ferner durch die Indophenolreaktion<sup>2</sup>): ca. 0,1 g Acetanilid wird mit 1 ccm Salzsäure etwa 1 Minute lang gekocht, dann dazu 3 ccm Wasser und 1 Tropfen flüssiger Carbol-säure und endlich Zusatz von etwas Chlorkalklösung (1 : 10); es tritt schmutzig-rot-violette Trübung und nach Übersättigung mit NH<sub>3</sub> eine indigoblaue Färbung auf. Eine quantitative Bestimmungsmethode gibt A. Seidell<sup>3</sup>) an, dessen Prinzip darauf beruht, daß aus Brom sich in Gegenwart von Acetanilid Bromwasserstoffsäure bildet.

Im Harn tritt nach Antifebringenuß acetyliertes Paramidophenol mit Schwefelsäure und Glykuronsäure gepäart auf, das nach Spaltung durch Salzsäure ausgeäthert und mittels der Indophenolreaktion nachgewiesen werden kann.

Die Spaltbarkeit des Acetanilids durch Fermente untersuchte Minkowski<sup>4</sup>) und fand, daß verdünntes HCl allein schon Spaltungen hervorruft, so daß eine spaltende Wirkung (geprüft mittels der Azofarbstoff- und Indophenolreaktion) des Pepsins nicht angenommen zu werden braucht. Trypsin und Blutserum sind unwirksam. Leber und Niere (Kaninchen) vermochten etwas zu spalten.

Wirkung auf Mikroorganismen. Nach Cahn und Hepp<sup>5</sup>) deutliche, aber schwache Wirkung (untersucht: Paramäcien, Hefe, Milchsäure, Eiweißfäulnis). 0,1% übt auf Paramäcien noch keinen Einfluß aus (Conzen)<sup>6</sup>), nach Kumagawa<sup>7</sup>) starke Wirkung auf Darmbakterien und günstige Wirkung auf Blasenkatarrh.

Das Vergiftungsbild am Menschen<sup>8</sup>) gleicht durchaus dem beim Anilin beschriebenen: starke Mattigkeit, Schwindelgefühl, Angst, Übelkeit, Erbrechen, seltener Durchfälle (schwarzgrün). Frühzeitig stellt sich Cyanose ein: blaue Ringe um die Augen, bläuliche Verfärbung der Nasenspitze, des Kinns, der Nagelglieder, manchmal auch der Mundschleimhaut. Dazu kommt oft beträchtliche Anämie. Starkes Kältegefühl. Sinken der Körpertemperatur. Puls schwach und beschleunigt. In schwereren Fällen wird das Sensorium benommen, es treten oft — wie bei der Anilinv Vergiftung — klonische Zuckungen am ganzen Körper oder nur an den Extremitäten oder im Gesicht auf. Pupillen sind weit, fast reaktionslos. Eventuell Delirien. Tod im tiefen Koma.

<sup>1</sup>) Nach Landblt - Börnstein, Tabellen.

<sup>2</sup>) Vgl. dazu A. Grégorie u. J. Hendrik, Bull. de la Soc. chim. de Belg. **18**, 94; — Maly, Tierchemie (1904), S. 105. — D. Petermann, Annales de Chim. analyt. appl. **6**, 165; zit. nach Maly, Tierchemie (1901), S. 412.

<sup>3</sup>) A. Seidell, Amer. chem. Journ. **47**, 508 (1912); zit. nach Oppenheimers Centralbl. **14**, 175.

<sup>4</sup>) Minkowski, Diss. München (1909).

<sup>5</sup>) Cahn u. Hepp, Berl. klin. Wochenschr. (1887), Nr. 1 u. 2.

<sup>6</sup>) Conzen, Diss. Bonn (1868); zit. nach Grethe, Deutsches Archiv f. klin. Medizin **56**, 190.

<sup>7</sup>) Kumagawa, Virchows Archiv **113**.

<sup>8</sup>) Literatur über klin. Beobachtungen: Siegm. Merkel, Diss. Straßburg (1888). — Falk, Therap. Monatshefte **4**, 257 (1890). — Kahn, Diss. Straßburg (1888). — A. Kronfeld, Wiener med. Wochenschr. (1892), Nr. 38; zit. nach Maly, Tierchemie (1892), S. 500. Ferner: Kebler, Morgan, Rupp, Die gesundheitsschädliche Wirkung von Acetanilid, Antipyrin und Phenacetin. U. S. A. Bureau of Chemistry Departement of Agriculture Bull. Nr. 126. Washington (1909). 85 S. internationale Literatur 1884—1907; zit. nach Maly, Tierchemie (1909), S. 1179.



Das Wesentliche daran ist auch hier die Cyanose, die zum Teil sicher auf Methämoglobinbildung [Fr. Müller<sup>1)</sup>] zurückzuführen ist und die lähmende Wirkung auf das Nervensystem, der gewisse Reizerscheinungen vorausgehen.

Meist Genesung, wobei Schwäche und nervöse Erscheinungen einige Tage lang anhalten.

Nebenwirkungen: Selten sind Hautausschläge (Erytheme, Papeln) angegeben (vgl. Kunkel, Toxikologie 2, 623).

Tierversuche von Cahn und Hepp<sup>2)</sup>, Lépine<sup>3)</sup>, Herczel<sup>4)</sup>, Gibbs und Reichert<sup>5)</sup> u. a. ergaben ein ähnliches Bild. Beim Frosch wird das zentrale und periphere Nervensystem gelähmt. Beim Hund wird Speichelfluß, Brechen, Schwäche, Temperaturverminderung angegeben, ferner Zittern und Zuckungen, Somnolenz, selten Konvulsionen. An Wiederkäuern (Pferd, Rind, Ziege, Schaf) sah Fröhner<sup>6)</sup> dasselbe Bild zunehmender zentraler Lähmung, verbunden mit Sinken der Körpertemperatur; die letale Dosis lag etwa bei 1 g pro Kilogramm Körpergewicht. Die Atmung ist bis kurz vor dem Tode auf das Zwei- bis Dreifache vermehrt; der Tod erfolgt nach Gibbs und Reichert<sup>5)</sup> durch Atemlähmung. Der Kreislauf wird gleichmäßig geschädigt. Die Pulszahl steigt zunächst bei zuerst steigendem, dann sinkendem Blutdruck, dann gegen Ende nimmt sie ab; nach Gibbs und Reichert müssen die Herzwirkungen peripheren Ursprungs sein und nicht zentralen. Das Blut wird mißfarben durch Methämoglobinbildung. Lépine<sup>3)</sup> fand eine Herabsetzung des Sauerstoffgehalts des Bluts (Hund) auf die Hälfte. Die mikroskopische Untersuchung des Bluts ergab keine pathologischen Veränderungen [Lépine<sup>3)</sup>].

Die Giftigkeit ist weit geringer als beim Anilin. Die letale Dosis bei intravenöser Injektion ist nur ungenau feststellbar [Hund<sup>5)</sup>], sie schwebt zwischen 0,3 und 1,2 g pro Kilogramm.

In Kombination mit Natrium bicarbonicum fand W. Hale<sup>7)</sup> Acetanilid weniger giftig; in Kombination mit Coffein giftiger (Fütterungsversuch an Mäusen; Experimente am überlebenden Froschherzen).

Wirkung auf das Blut. In vitro ist Methämoglobinbildung neben Hämolyse durch 0,25 proz. Lösungen zu beobachten<sup>8)</sup>.

In corpore ist sie quantitativ spektroskopisch von Dennig<sup>9)</sup> studiert; er fand, daß der Methämoglobingehalt des Blutes bis 62% gehen kann, ohne daß das Tier stirbt (dabei aber schwere Intoxikationserscheinungen). Dieser instruktive Versuch soll in Tabellenform wiedergegeben werden.

Der Mechanismus der Methämoglobinbildung durch Acetanilid und seine Methylsubstitutionsprodukte wurde bei Katzenblut in vivo und in vitro und bei Gänseblut in vitro von Ellinger<sup>10)</sup> untersucht. Die in verschiedenen Zeiten gebildeten Methämoglobinmengen wurden bestimmt einmal durch Vergleich der Atmungskapazität vergifteten Blutes mit der von normalem, weiterhin durch Messung der Herabsetzung des Sauerstoffverbrauchs von Gänseerythrocyten. Der Grad der Methämoglobinbildung ist unabhängig von der Menge

<sup>1)</sup> Fr. Müller, Deutsche med. Wochenschr. (1887), S. 27.

<sup>2)</sup> Cahn u. Hepp, Berl. klin. Wochenschr. (1887), S. 4.

<sup>3)</sup> Lépine, La semaine méd. (1886), S. 473.

<sup>4)</sup> Herczel, Wiener med. Wochenschr. (1887), Nr. 31—33.

<sup>5)</sup> Gibbs u. Reichert, Engelmanns Archiv, Suppl. (1892), S. 276.

<sup>6)</sup> Fröhner, Monatshefte f. prakt. Tierheilkunde 5 (1894).

<sup>7)</sup> Worth Hale, Hygienic laboratory Bulletin Nr. 53. Washington (1909).

<sup>8)</sup> Falk, Therap. Monatshefte 4, 258 (1890).

<sup>9)</sup> Dennig, Deutsches Archiv f. klin. Medizin 65, 524.

<sup>10)</sup> Ph. Ellinger, Zeitschr. f. physiol. Chemie 111, 86 (1920).

Hund im Gewicht von 8,75 kg bekommt, nachdem er 24 Stunden gehungert, in Gelatinekapseln und Wurst eingehüllt 6 g Acetanilid = 0,685 g pro Kilogramm Körpergewicht.

Die Einnahme geschieht 11,20 Uhr vorm.

Datum	Stunden-zeit	$\frac{\xi'}{\xi}$	% Methämoglobin neben Oxyhämoglobin	Puls	Resp.	Temp.	Bemerkungen
22. XII.	11 <sup>h</sup> 50'	1,424	39	138	20	38,4	Deutlicher Streifen im Rot, der bei Zusatz von Schwefelammonium verschwindet; das Tier ist munter.
	12 <sup>h</sup> 20'	1,397	46	148	24	38,3	Größere Unruhe.
	1 <sup>h</sup> 20'	1,403	45	144	24	38,4	
	2 <sup>h</sup> 20'	1,390	48	148	24	—	Das Tier ist unruhig, die Atemzüge werden tiefer. Starker Speichelfluß; die Schleimhäute sind cyanotisch.
	3 <sup>h</sup> 20'	1,335	62	150	28	38,0	Starke Cyanose der Schleimhäute: kaum Reaktion auf Kneifen usw. Cornealreflexe sind vorhanden. Der Puls zeigt Unregelmäßigkeiten in der Stärke und Schlagfolge.
	6 <sup>h</sup> 20'	1,343	60	150	36	37,4	Das Tier wird ganz losgebunden, liegt ohne sich zu rühren völlig apathisch auf der Seite; auf Reize reagiert es nicht, nur bei Berührung der Cornea erfolgt träger Lidschluß.
	8 <sup>h</sup>	1,362	55	140	36	38,0	Verhalten wie um 6 <sup>h</sup> 20'. Das Tier verschmäht Nahrung und Wasser.
23. XII.	10 <sup>h</sup> 20'	1,391	48	134	30	38,0	Der Hund liegt ruhig, reagiert aber nur schwach; er hat Wasser gesoffen; Nahrung nimmt er keine.
	12 <sup>h</sup> 20'	1,431	37	124	22	—	Der Hund ist noch sehr ruhig, frißt nicht, reagiert aber besser.
	6 <sup>h</sup>	1,498	20	118	20'	38,0	Frißt Milch mit Brot; erhebt sich und versucht etwas zu gehen.
24. XII.	8 <sup>h</sup> morgens	1,578	—	118	18	38,0	Ist ziemlich munter, frißt und säuft; im Laufe der folgenden Tage erholt er sich vollständig und ist munter.

und der Konzentration des zugeführten Acetanilids; andererseits bedarf der Umwandlungsprozeß des Blutfarbstoffs in Methämoglobin einer gewissen Zeit, die am größten ist bei dem nicht atmenden Katzenblut in vitro, wesentlich kürzer dagegen bei dem stark atmenden Gänseblut und der Katze in vivo. Hieraus wurde der Schluß gezogen, daß das Acetanilid nicht unmittelbar auf den Blutfarbstoff einwirke, sondern daß erst ein Umwandlungsprodukt des Acetanilids als eigentlicher Methämoglobininbildner anzusehen sei. Da schon 0,01 g Antifebrin bei einem Tier von 2 kg ein Drittel des Blutfarbstoffes in Methämoglobin umwandeln, muß es sich dabei um eine katalyseähnliche Reaktion handeln, bei der zwischen Blutfarbstoff, Acetanilid, methämoglobinbildendem Umwandlungsprodukt und Stoffwechselendprodukt ein Gleichgewicht entsteht, weil bei allen Vergiftungen mit Acetanilid zwar nach verschiedener Zeit, aber endlich immer die gleiche prozentuale Menge (etwa 33%) Methämoglobin gebildet wird. Das geforderte Zwischenprodukt konnte isoliert und als Acetylphenylhydroxylamin identifiziert werden.

Das Schicksal des gebildeten Methämoglobins im Körper ist noch nicht ganz aufgeklärt. Bei leichteren Fällen wird es vielleicht wieder zu Oxyhämoglobin zurückgebildet [Hayeur<sup>1)</sup>], in schwereren findet wohl ein nachträglicher Zerfall statt. Dittrich<sup>2)</sup> konnte trotz intensiver Methämoglobinbildung keine Abnahme der Erythrocytenzahl nachweisen; nur einige Schatten waren zu beobachten. Infundierte er aber methämoglobinhaltiges (defibriniertes) Hundeblood einem andern Tier, so trat in dessen Blut nach einiger Zeit ein starker Erythrocytenzerfall ein, wie Dittrich annimmt, der infundierten methämoglobinhaltigen; im Urin war kein Blutfarbstoff nachweisbar.

Versuche am Hunde von Piccini<sup>3)</sup> zeigen eine Abnahme der respiratorischen Kapazität des Blutes schon nach kleinen Antifebringaben. Die Gewebe nutzen trotz ausreichenden Angebots den beweglichen Sauerstoff nicht mehr in gleichem Maße aus wie vor der Vergiftung. Dieses Verhalten scheint der Methämoglobinbildung voranzugehen. Dem Acetanilid analog verhält sich Phenacetin, während Antipyrin erst bei hohen Dosen ähnliches Verhalten zeigt und zuerst eine Zunahme, nach einiger Zeit eine Abnahme der Blutgase hervorruft.

Über die Resorption liegen keine quantitativen Versuche vor. Die Ausscheidung erfolgt, soweit bisher bekannt, lediglich durch den Harn. Kumagawa<sup>4)</sup>, der Hundefaeces nach Antifebrinfütterung untersuchte, konnte darin nichts davon nachweisen. Die Ausscheidungsverhältnisse durch den Harn sind von Jaffe und Hilbert<sup>5)</sup> im wesentlichen geklärt. Man hat dabei grundsätzlich verschiedene Verhältnisse bei Pflanzenfressern und Fleischfressern zu unterscheiden. Die Untersuchungen wurden an Kaninchen und Hunden angestellt. Alkoholextrakte von größeren, nach mehrtägiger Fütterung gewonnenen Harnmengen wurden mehrere Stunden mit kochender Salzsäure behandelt, hiervon ein Ätherextrakt gemacht, und der Rest, nachdem er mit Kalilauge basisch gemacht war, ebenfalls mit Äther ausgezogen. Beim Kaninchen findet sich als Stoffwechselprodukt des Antifebrins lediglich in der alkalischen Lösung eine nennenswerte Menge p-Amidophenol gepaart mit Glykuron- bzw. Schwefelsäure, während die saure Lösung keine bestimmbar Menge einer Fremdschubstanz enthielt. Der Pflanzenfresser oxydiert also das Acetanilid in Parastellung zur Aminogruppe unter Abspaltung der Acetylgruppe.

Anders beim Hunde. Hier finden sich im basischen Auszug Spuren von mit Schwefel- bzw. Glykuronsäure gepaarten p-Amidophenol. Die Hauptmenge des Antifebrins findet sich dagegen in der sauren Lösung als o-Oxycarbanil

$C_6H_4 \begin{smallmatrix} N \\ \diagup \diagdown \\ O \end{smallmatrix} COH$  ebenfalls mit den obengenannten Säuren gepaart vor. Der zur Bildung des o-Oxycarbonil führende Vorgang muß dabei folgendermaßen erklärt werden. Die Oxydation erfolgt nicht in Para-, sondern in Orthostellung und dabei wird die Acetylgruppe nicht eliminiert, sondern ebenfalls oxydiert,

so daß aus Antifebrin  $\begin{smallmatrix} \text{H} \\ | \\ \text{N} \\ | \\ \text{COCH}_3 \end{smallmatrix}$  o-Oxyphenylcarbaminsäure  $\begin{smallmatrix} \text{OH} \\ | \\ \text{N} \\ | \\ \text{COOH} \end{smallmatrix}$  entsteht. Letztere ist in freiem Zustande nicht beständig und geht unter Wasserabspaltung sofort in o-Oxycarbanil über.

<sup>1)</sup> Hayeur, Compt. rend. de l'Acad. des Sc. **102**, 698; zit. nach Dittrich, l. c.

<sup>2)</sup> Dittrich, Arch. f. experim. Pathol. u. Pharmakol. **29**, 247 (1892).

<sup>3)</sup> G. Piccini, Arch. intern. de Pharm. et de Thér. **22**, 27 (1912); Arch. di Farm. **16**, 484 (1913) u. Arch. ital. de Biol. **43**, 449 (1920).

<sup>4)</sup> Kumagawa, Virchows Archiv **113**.

<sup>5)</sup> Jaffe u. Hilbert, Zeitschr. f. physiol. Chemie **12**, 295 (1888).



Die Behauptung von Cahn und Hepp<sup>1)</sup>, daß freies Antifebrin beim Hunde unverändert im Harn ausgeschieden werde, konnte von Jaffe und Hilpert<sup>2)</sup> und Binkowski<sup>2)</sup> nicht bestätigt werden. Letzterer suchte auch ohne Erfolg nach Anilin.

Beim Menschen wird Antifebrin als mit Schwefel- oder Glykuronsäure gepaartes p-Acetylamidophenol ausgeschieden, wie Fr. Müller<sup>3)</sup> mittels der Indophenolreaktion und Mörner<sup>4)</sup> durch Elementaranalyse der rein dargestellten Substanz nachgewiesen hat.

Eine Vermehrung der Ätherschwefelsäure ist beim Menschen sichergestellt [Fr. Müller<sup>3)</sup>, Mörner<sup>4)</sup>], doch entspricht ihre Menge nicht der zugeführten Antifebrinmenge. Darum nimmt Mörner noch das Vorhandensein einer größeren Menge Glykuronsäureverbindung an, die ihm aber nicht zu isolieren gelang.

Der menschliche Urin ist nach Fr. Müller von gesättigter rotgelber Farbe, enthält wenig oder kein Eiweiß, niemals Blutfarbstoff, dagegen oft viel Hydrobilirubin.

Die Urinmenge wird wechselnd beeinflußt; eine diuretische Wirkung leugnen Müller und Kumagawa.

Wirkung auf die Kreislauforgane. Die Wirkung auf das überlebende Froschherz scheint zunächst reizend zu sein (auf Pulszahl und Kontraktionsenergie), der aber bald eine Lähmung folgt; so mögen sich die Widersprüche der einzelnen Angaben erklären, vgl. Cahn und Hepp<sup>1)</sup>, Weil<sup>5)</sup>, Lépine<sup>6)</sup>, Worth Hale<sup>7)</sup>.

In ähnlicher Weise schildern die meisten Autoren auch die Wirkung auf die Kreislauforgane des Warmblüters: in kleinen Dosen Steigerung der Herztätigkeit und des Blutdrucks, in größeren Lähmung; vgl. Evans<sup>8)</sup>, Lépine<sup>6)</sup>, Hare<sup>9)</sup>, Oster<sup>10)</sup>, Weil<sup>5)</sup>. Cahn und Hepp<sup>1)</sup> fanden 0,8—0,4 g in 1proz. Lösung (in 1—1½ Stunden intravenös injiziert) unwirksam auf den Blutdruck.

Überlebende Gefäße werden durch Antifebrin deutlich erweitert [Thompson<sup>11)</sup>]; geprüft wurden Niere, Milz und Fuß von Rind und Hund mit 0,01—0,041proz. Lösungen. Antifebrin hat also direkte periphere Wirkungen auf die Gefäße; doch führen sie am gesunden fieberfreien Menschen nicht zu einer merklichen Erweiterung der Hautgefäße [Rosenthal<sup>12)</sup>]. Die periphere Gefäßerweiterung des fiebernden Menschen [C. Rosenthal<sup>12)</sup>] dürfte deshalb zum guten Teil zentraler Natur sein.

Stoffwechsel. 1. Die N - Ausscheidung wird nur von den kleinsten Dosen nicht deutlich beeinflußt; etwas größere Gaben haben bei Menschen und Hunden übereinstimmend eine Vermehrung hervorgerufen, die aber nach-

<sup>1)</sup> Cahn u. Hepp, Berl. klin. Wochenschr. (1887), S. 27.

<sup>2)</sup> Es muß dahingestellt bleiben, ob das Kaninchen nicht auch p-Acetylamidophenol ausscheidet. Jaffe u. Hilbert kochten mit HCl den Urin und spalteten dadurch möglicherweise diesen Körper. Vgl. Binkowski, Diss. München (1909).

<sup>3)</sup> Fr. Müller, Deutsche med. Wochenschr. (1887) S. 27.

<sup>4)</sup> Mörner, Zeitschr. f. physiol. Chemie **13**, 12 (1888).

<sup>5)</sup> Weil, Thèse Paris. De l-Acetanilide (1887); zit. nach Hale, l. c.

<sup>6)</sup> Lépine, Revue de méd. Paris **7**, 310 (1887); zit. nach Hale, l. c.

<sup>7)</sup> Worth Hale, Hygienic Laboratory Bulletin Nr. 53. Washington (1909).

<sup>8)</sup> Evans, Therap. Gaz. **11**, 237 (1887); zit. nach Hale, l. c.

<sup>9)</sup> Hare, Therap. Gaz. **11**, 382 (1887); zit. nach Hale, l. c.

<sup>10)</sup> Oster, Therap. Gaz. **11**, 165 (1887); zit. nach Hale, l. c.

<sup>11)</sup> Thomson, Petersburger Wochenschr. (1887); zit. nach Paldrock, Arbeiten a. d. pharm. Institut in Dorpat **13** (1896).

<sup>12)</sup> C. Rosenthal, Du Bois Archiv (1888), S. 1.

her einer entsprechenden Verminderung Platz macht [Kumagawa<sup>1)</sup>]; es handelt sich sonach wahrscheinlich um Organeiweiß. Diese Beobachtungen machte Kumagawa<sup>1)</sup> am Hund nach 4—5 g, Lépine<sup>2)</sup> am Hungerhund (1—2 g), Chittenden<sup>3)</sup> am Menschen (geringe Vermehrung) mit steigenden Dosen (0,4—2,6 g täglich bis zum Eintritt livider Verfärbung).

Als Beispiel sei eine verkürzte Tabelle aus diesen Versuchen<sup>3)</sup> wiedergegeben.

Zahl d. Versuchstage	spez. Gew. d. Urins	Gesamt-Harnmenge	+ Ur	— Ur	S	P	Cl	Menge des genommenen Antifebrins
10	1017	1176	33,536	0,740	1,249	0,948	4,063	—
9	1016	1384	33,804	0,634	1,282	0,935	4,375	13,3 g (0,4—2,6 g pro die)
9	1015	1531	33,739	0,704	1,404	0,967	5,084	—
7	1018	1340	33,983	0,571	1,323	0,896	6,604	13,9 g (1,0—2,5 g pro die)
3	1020	1240	33,291	0,639	1,423	0,892	6,451	—

Ein Hund (Kumagawa) schied in 49 Vortagen im Durchschnitt täglich aus:  
15,365 g = 100 gesetzt.

an 7 Antifebrintagen (32 g Antifebrin) . . . . . 20,852 g = 135,7

die stärkste Ausscheidung betrug . . . . . 27,466 g = 178,8

Auch Tausz und Vas<sup>4)</sup> sahen beim gesunden Menschen eine leichte Steigerung, beim fiebernden eine geringe Hemmung der N-Ausscheidung.

Als Ursache dieser vermehrten N-Ausscheidung wird man vor allem an die schweren Blutveränderungen und den Zerfall von Erythrocyten denken.

2. Widersprechend lauten die Angaben über das Verhalten der Harnsäureausscheidung; nach Chittenden ist sie regelmäßig etwas herabgesetzt, nach Tausz und Vas normal, beim fiebernden Kranken sogar etwas gesteigert.

3. Die Ausscheidung von S, P<sub>2</sub>O<sub>5</sub> und Cl ändert sich nur wenig (Chittenden).

Wärmehaushalt. Der therapeutisch wichtigste Effekt ist die antipyretische Wirkung; doch ist er ungleichmäßig und oft mit lästiger Schweißsekretion verbunden (unter Rötung der Haut) und Kollaps.

Wie bei andern Antipyreticis so tritt auch hier manchmal die konträre Wirkung einer Temperatursteigerung ein<sup>5)</sup>.

Der Mechanismus dieser antipyretischen Wirkung ist nicht genau bekannt. Evans<sup>6)</sup> sah in calorimetrischen Versuchen an normalen Kaninchen ein unregelmäßiges Verhalten (d'Arsonval-Methode), teils Steigerung, teils Herabsetzung von Wärmeabgabe und -bildung. Nach Feletti und Hase<sup>7)</sup> soll es im wesentlichen die gesteigerte Wärmeabgabe sein, durch die die Entfieberung eintritt; wahrscheinlich beruht dieser Effekt auf einer Wirkung auf die wärme-regulierenden Zentren. Jedenfalls ist die antiseptische Kraft des Antifebrins

<sup>1)</sup> Kumagawa, Virchows Archiv **113**, 134 u. 394 (1888).

<sup>2)</sup> Lépine, Compt. rend. de l'Acad. des Sc. **106**, 1023; zit. nach Maly, Tierchemie (1888), S. 212.

<sup>3)</sup> Chittenden, Zeitschr. f. Biol. **25**, 508 (1883).

<sup>4)</sup> Tausz u. Vas, Ungar. Arch. med. **1**, 204; zit. nach Maly, Tierchemie **22**, 438 (1892).

<sup>5)</sup> Zit. nach Falck, Therap. Monatshefte **4**, 257 (1890).

<sup>6)</sup> Evans, The therap. Gaz. **11**, 237 (1887); zit. nach Stühlinger, Archiv f. experim. Pathol. u. Pharmakol. **43**, 169.

<sup>7)</sup> Zit. bei Vittinghof, Diss. Marburg (1894).

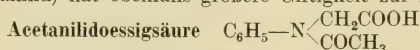
zu gering, um eine spezifische Wirkung bei fieberhaften Krankheiten auf die Krankheitserreger anzunehmen.

Auf die Fähigkeit von Ratten, sich in einem Irrgarten zurechtzufinden, wirken Gaben von Antifebrin nach Versuchen von Macht und Bloom<sup>1)</sup> schädigend. Diese Beeinträchtigung wird jedoch vermindert, wenn das Acetanilid mit Salol oder Natriumbicarbonat kombiniert wird.

Macht, Greenberg und Isaacs<sup>2)</sup> haben den Einfluß des Antifebrins und anderer Antipyretica auf die Hörschärfe mit experimentell-psychologischen Methoden geprüft. Nach Gaben von 0,3 g fanden sie eine Herabsetzung der Hörschärfe um durchschnittlich 22%; bei der Kombination mit Salol, das selbst die Hörfähigkeit allein ebenfalls beeinträchtigt, wurde eine Steigerung des Hörvermögens um 55 % festgestellt, ebenso steigert auch ein Zusatz allein völlig unwirksamen Natriumbicarbonats zum Acetanilid die Hörschärfe um 60 %.

**Derivate des Acetanilids.** Wird das zweite H-Atom der Aminogruppe durch ein Alkyl ersetzt, so wird die Substanz giftiger als Acetanilid (Methylacetanilid; Cahn und Hepp), wird sie aber durch eine Säuregruppe ersetzt, so nimmt die Wirksamkeit (auch die therapeutische) stark ab: Acetanilidoessigsäure und -salicylsäure, vielleicht deswegen, weil keine Paramidophenolbildung eintritt.

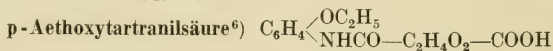
Der Ersatz eines zweiten H-Atoms im Benzolkern durch Brom (Monobromacetanilid) hat ebenfalls größere Giftigkeit zur Folge.



Als Natriumsalz weniger giftig als Antifebrin<sup>3)</sup>. 0,5 und 0,7 g pro Kilogramm wurden vom Kaninchen und 4,0 g vom Menschen anstandslos vertragen. Therapeutisch ohne Wirkung; vielleicht deswegen, weil es im Körper nicht resorbiert wird, worauf die fehlende Paramidophenolreaktion im Harn schließen läßt. Keine antibakterielle Wirkung.

**Acetessiganilid**  $\text{C}_6\text{H}_5\text{NHCOCH}_2\text{COCH}_3$ . Für klinische Zwecke von zu geringer antipyretischer Wirkung [W. Eckhardt<sup>4)</sup>].

**Acetylamidosalicylsäure** und ihre Äthylverbindung. Liebreich<sup>5)</sup>. Antipyretisch nicht wirksam.



0,25 g letal für Mäuse. Antipyretisch unwirksam.

**Succinanilinsäure**<sup>6)</sup>  $\text{C}_6\text{H}_5\text{NHCO}-\text{C}_2\text{H}_4-\text{COOH}$ . Antipyretisch unwirksam.

**Acetanilidosulfosäure**<sup>7)</sup> (Natriumsalz = Cosaprin). Leicht wasserlöslich, wenig gewebsreizend. Von Vámosy und Fenyvessy untersucht. Keine Methämoglobinbildung; geringe Giftigkeit (Kaninchen 5—6 g ohne Schaden vertragen). Rasche aber flüchtige antipyretische Wirkung (Kolifieber beim Kaninchen).

Die Wirkung der drei Acetyltoluidine auf Katzen- und Gänseblut

<sup>1)</sup> D. J. Macht u. Wm. Bloom, Journ. of pharmacol. a. exp. therap. **17**, 21 (1921).

<sup>2)</sup> D. J. Macht, J. Greenberg u. S. Isaacs, Journ. of pharmacol. a. exp. therap. **15**, 149 (1920).

<sup>3)</sup> Penzoldt, Archiv f. experim. Pathol. u. Pharmakol. **26**, 313 (1890). — P. W. Weber, Diss. Erlangen (1889).

<sup>4)</sup> W. Eckhardt, Diss. Halle (1903).

<sup>5)</sup> Liebreich, Therap. Monatshefte (1888), S. 557.

<sup>6)</sup> Aronsohn, Deutsche med. Wochenschr. **17**, 1285 (1891).

<sup>7)</sup> Vámosy u. Fenyvessy, Therap. Monatshefte (1897), S. 428.

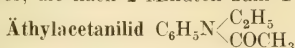


wurde von Ellinger<sup>1)</sup> untersucht. Acetyl-p- und m-toluidin verändern den Blutfarbstoff nicht, während das Acetyl-o-toluidin etwa ein Drittel desselben in Methämoglobin verwandelt. Die Körpertemperatur von Katzen wird durch alle drei Acetyltoluidine herabgesetzt.

**Methylacetanilid** (Exalgin)  $C_6H_5NCH_3COCH_3$ . Weißes, geschmackloses kristallinisches Pulver. Schwer in Wasser, leicht in Alkohol löslich.

Als Antipyreticum nur kurze Zeit in Verwendung, da es giftiger ist als Acetanilid. Nach Cahn und Hepp<sup>2)</sup> machen schon 0,3—0,5 g bei Kaninchen schwere Intoxikationserscheinungen; 0,46 g letale Dosis. Tod durch Atemlähmung<sup>3)</sup>. Dasselbe sah Binet<sup>4)</sup> in Tierversuchen. Heinz<sup>5)</sup> beobachtete nie Methämoglobinbildung bei Kaninchen. Auch bei Katzen und Gänsen konnte Methämoglobinbildung von Ellinger<sup>1)</sup> nicht gefunden werden.

Über Intoxikationserscheinungen am Menschen siehe: Therap. Monatshefte 1890, S. 481, 1891, S. 363; Brit. med. Journ. 10. Februar 1892. Die Vergiftungserscheinungen gleichen denen der Acetanilidvergiftung: Cyanose, Atemnot, Schwindel, Krämpfe, Bewußtlosigkeit. Bei Katzen ruft die intravenöse Injektion von 1 ccm 0,2proz. Lösung Krämpfe der gesamten Körpermuskulatur hervor, die nach 2 Minuten zum Tode durch Atemstillstand führen<sup>1)</sup>.



wirkt ebenso wie das Exalgin. Schon in kleinen Dosen äußerst giftig [Cahn und Hepp<sup>2)</sup>].

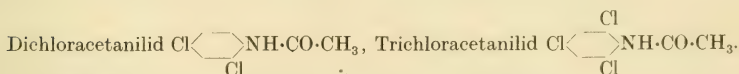
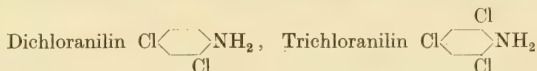
**Oxyacetanilid** (Glykolsäureanilid)  $C_6H_5 - NHCOCH_2(OH)$ . Stark wirkendes Antipyreticum, ruft aber leicht Cyanose hervor [W. Eckhardt<sup>6)</sup>].

**Monobromacetanilid** (Asepsin, Antiseptin)  $C_6H_4Br \cdot NH \cdot COCH_3$ . Schwer wasserlöslich. Leicht löslich in Alkohol und Äther. In kleinen Gaben giftiger wirkend als Acetanilid. Vergiftungsbild dasselbe: Cyanose, Zuckungen, Ohnmacht. In der Therapie mit Recht verlassen. Literatur: Brit. med. Journ. 15. Februar 1890; zit. Kunkel, Toxikologie 2, 624.

**Jodanilin.** Nach 0,5 und 0,4 g Narkose bei Kaninchen [Loeb<sup>7)</sup>].

**p-Bromanilin.** Als salzsaures Salz von C. Lazzaro<sup>8)</sup> untersucht. 0,1—0,2 g lähmen Frösche (anfangs Steigerung der Reflexe) zentral. Herz wenig affiziert. Kaninchen starben nach 0,07—0,1 g unter Krämpfen.

**Chlorideivate des Anilins.** Besitzen alle die Fähigkeit zur Methämoglobinbildung. Untersucht an Katzen und Hunden von Heubner<sup>9)</sup>:



<sup>1)</sup> Ph. Ellinger, Zeitschr. f. physiol. Chemie 111, 86 (1920).

<sup>2)</sup> Cahn u. Hepp, Berl. klin. Wochenschr. (1887).

<sup>3)</sup> Dujardin - Beaumetz u. G. Budet, Compt. rend. de l'Acad. des Sc. 108, 571; Maly, Tierchemie (1889), S. 56.

<sup>4)</sup> Binet, Rev. méd. de la Suisse rom. (1899), S. 187; zit. nach Fränkel, Arzneimittelsynthese. S. 264. Berlin (1912). Dort weitere Literatur.

<sup>5)</sup> Heinz, Berl. klin. Wochenschr. (1890), Nr. 11.

<sup>6)</sup> W. Eckhardt, Diss. Halle (1903).

<sup>7)</sup> O. Loeb, Archiv f. experim. Pathol. u. Pharmakol. 56, 331 (1907).

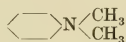
<sup>8)</sup> C. Lazzaro, Arch. per le sc. med. 15, 250 (1891).

<sup>9)</sup> Heubner, Archiv f. experim. Pathol. u. Pharmakol. 72, 241 (1913).

Bemerkenswert ist, daß Dichloranilin giftiger erscheint als das Trichloranilin. Den Mechanismus der Methämoglobinbildung stellt Heubner sich so vor, daß beide Male eine Oxydation erfolgt, und zwar, daß aus Dichloranilin zunächst ein o-Chinonimin wird, beim Trichloranilin, wo die Orthostellung wahrscheinlich fest besetzt ist, dagegen zunächst eine Oxydation am Stickstoff stattfindet als Vorbedingung für die Abgabe von O an Hämoglobin.

**Monomethylanilin.** Klare Flüssigkeit. Siedep.  $192^{\circ}\text{C}$ . Untersucht von Jolyet und Cahours<sup>1)</sup>, Lazzaro<sup>2)</sup>, Vittinghoff<sup>3)</sup>. Ähnlicher in der Wirkung dem Anilin, als Dimethylanilin aber mit curareartiger Wirkung bei Fröschen, dabei gleichzeitig aber auch krampferregend. Bildet Methämoglobin; setzt die Temperatur herab (Kaninchen). 0,9 g letale Dosis für Meerschweinchen 0,52 g für Kaninchen.

#### Dimethylanilin



Klare, fast farblose Flüssigkeit; stark lichtbrechend. Spez. Gew. 0,9575 bei  $19^{\circ}\text{C}$ . Siedep.  $192^{\circ}$  bei 736,4 mm Hg. Von Harnack zuerst an Fröschen, dann von Vittinghoff an Kalt- und Warmblütern genauer untersucht. Es ist in gleichen oder sogar kleineren Dosen wie Anilin ein Blut- und Nervengift. Die Methämoglobinbildung war bei Kaninchen unsicher (sonst Zerfall roter Blutkörperchen, Hydrämie, Leukocytose) bei einer Katze aber mit Sicherheit nachweisbar. H. Hildebrandt<sup>4)</sup> und auch Heubner<sup>5)</sup> konnten keine Methämoglobinbildung beobachten. Als Ursache hierfür ist nach Heubner die Unfähigkeit der Dimethylaminogruppe anzusehen, in eine Iminogruppe = NH überzugehen.

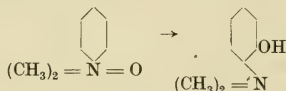
Die Wirkung auf das Nervensystem von Warmblütern (Meerschweinchen, Katzen und Kaninchen) unterscheidet sich kaum von der Wirkung des Anilins (zuerst Erregung von Krampfzentren, dann Lähmung). Bei Fröschen aber tritt curareartige Wirkung hervor, der erst nachträglich eine Lähmung des Zentralnervensystems folgt. Die auch dem Anilin analoge Temperatursenkung wurde sowohl an gesunden wie künstlich fiebernden (Gehirnstich) Kaninchen (0,3 bis 0,6 g pro Kilogramm) beobachtet.

Die Ausscheidung folgt wahrscheinlich zum Teil unverändert, zum Teil als gepaarte Glykuronsäure. Hildebrandt<sup>4)</sup> hat Dimethylparamidophenol nachgewiesen (Kaninchen). Im Urin Eiweiß.

Ein Derivat des Dimethylanilins: **Dimethylanilinoxid**  $\text{C}_6\text{H}_5\text{—N}=\text{(CH}_3\text{)}_2$



ist bei Fröschen und Kaninchen in großen Dosen unschädlich (Hildebrandt), geht teilweise in die Hydratform über (Kaninchen), zum Teil in die ortho- und



para-Verbindung des Dimethylamidophenol.

**p-Monobromdimethylanilin**, von Kaninchen in großen Dosen vertragen (alle 2 Tage 1 g), Hildebrandt; geht nicht als solches, sondern als p-Brom-

<sup>1)</sup> Jolyet u. Cahours, Compt. rend. des séances de l'Acad. I, **66**, 1131.

<sup>2)</sup> Lazzaro, Arch. per le science med. **15**, 241 (1891).

<sup>3)</sup> W. Vittinghoff, Diss. Marburg (1894).

<sup>4)</sup> H. Hildebrandt, Beiträge z. chem. Physiol. u. Pathol. **9**, 472 (1907).

<sup>5)</sup> W. Heubner, Archiv f. experim. Pathol. u. Pharmakol. **72**, 260 (1913).

dimethyl-o-amidophenol über (das selbst in größeren Mengen wieder giftig ist und rauschartigen Lähmungszustand hervorruft).

**Monoäthylanilin.** Nicht lähmend auf Tiere. Jolyet und Cahours<sup>1)</sup>.

**Diäthylanilin**  $C_6H_5N(C_2H_5)_2$ . Klare, goldgelbe Flüssigkeit. Aromatischer Geruch und brennender Geschmack. Färbt sich an der Luft. Spez. Gew. 0,939 bei 18°. Siedep. 213,3° bei 760 mm Hg.

Von Vittinghoff<sup>2)</sup> untersucht; ist in der Qualität der Wirkung dem Dimethylanilin gleich, curarisiert Frösche, lähmt beim Warmblüter (Kaninchen, Meerschweinchen) das Zentralnervensystem nach vorhergehender Erregung der Krampfzentren, gibt dem Blut in einigen Fällen braune Verfärbung. Steht an Intensität der Wirkung dem Dimethylanilin nach.

**Amylanilin.** Wirkt lähmend auf Frösche [Jolyet und Cahours<sup>1)</sup>]. Eine vergleichende toxikologische Untersuchung sehr zahlreicher aromatischer Amine soll sich bei Babel (Revue med. Suisse Rom. 1890, S. 329, 389) finden (zit. Kunkel, Toxikologie 2, 612. 1901); doch vermochte ich diese Arbeit an der zitierten Stelle nicht aufzufinden.

**Methylderivate des Anilins**, die im Benzolkern methyliert sind, untersuchte

Heubner<sup>3)</sup>: Dimethylaminoäthoxybenzol  $C_2H_5O\langle \begin{smallmatrix} CH_3 \\ \text{Benzolring} \\ CH_3 \end{smallmatrix} \rangle NH_2$  und Dimethylamin-oxyxylenol  $HO\langle \begin{smallmatrix} CH_3 \\ \text{Benzolring} \\ CH_3 \end{smallmatrix} \rangle NH_2$ . Sie erwiesen sich beide an Katzen als Methämoglobinbildner. Vom ersten wurde 0,67 g subcutan ertragen. 2,7 g waren tödlich. Vom zweiten war per os 0,72 g noch nicht letal, 3,0 dagegen letal in 2 Stunden.

Ellinger<sup>4)</sup> untersuchte quantitativ den Grad der Methämoglobinbildung bei Gänseblut in vitro durch die drei Toluidine; sie sind alle wirksamer als das Anilin, am giftigsten die Metaverbindung, dann folgt das p- und endlich das o-Toluidin. Ein Gehalt von 0,25% setzt die Atmungsfähigkeit des Blutes herab beim m-Toluidin um 63%, beim p-Toluidin um 49,5%, beim o-Toluidin um 33,5%, beim Anilin um 8,5%.

Schwach methämoglobinbildend ist Metaxylydin  $CH_3\langle \begin{smallmatrix} \text{Benzolring} \\ CH_3 \end{smallmatrix} \rangle NH_2$  (W. Heubner am Hund).

**Nitroaniline** wirken dem Anilin ähnlich: Bildung von Methämoglobin und endliche Lähmung des Nervensystems nach anfänglichen Reizungserscheinungen. Unter den Reizsymptomen ist eine starke Reizung peripherer Vagusendigungen (Atropin beseitigt die Pulsverlangsamung, Vagusdurchschneidung hat nur ganz geringen Einfluß) bemerkenswert. Am Frosch, Hund und Kaninchen von Gibbs und Hare<sup>5)</sup> untersucht. Am giftigsten war Paranitroanilin (0,04 g pro Kilogramm Hund). Die letale Dosis von Orthonitroanilin ist 0,3 g pro Kilogramm Hund.

**Dimethylparadiamidobenzol** (Dimethylparaphenylendiamin). Geeignetes Objekt zum mikroskopischen Studium intracellulärer Oxydationsvorgänge (Ehrlich: Das  $O_2$ -Bedürfnis des Organismus 1885). Wird nach einer Mischung mit  $\alpha$ -Naphthol in den Zellen zu Indophenol oxydiert, und zwar besonders schnell

<sup>1)</sup> Jolyet u. Cahours, Compt. rend. de l'Acad. des Sc. 66, 1131 (1868); zit. nach Kunkel, Toxikologie. S. 611.

<sup>2)</sup> Vittinghoff, Diss. Marburg (1894).

<sup>3)</sup> W. Heubner, Archiv f. experim. Pathol. u. Pharmakol. 72, 263 (1913).

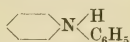
<sup>4)</sup> Ph. Ellinger, Zeitschr. f. physiol. Chem. 111, 86 (1920).

<sup>5)</sup> Wolcott Gibbs u. H. A. Hare, Archiv f. Anat. u. Physiol. (physiol. Abt.), Suppl. (1889), S. 277.



in der Nähe der Kern- und Plasmamembranen [Lillie<sup>1</sup>]. Induktionsschläge beschleunigen den Prozeß (durch Steigerung der Potentialdifferenzen? Lillie).

**Benzolderivate des Anilins: Diphenylamin**  $C_6H_5NH \cdot C_6H_5$



Farblose Krystalle von aromatischem Geruch und kratzend bitterem Geschmack. Der Eintritt des Phenolradikals schwächt die Anilinwirkung stark ab [Vittinghoff<sup>2</sup>]. Am Frosch tritt allgemeine Lähmung des ganzen Nervensystems ein, keine ausgesprochene Curarewirkung wie bei Methyl- und Äthylanilinen. Bei Warmblütern (Meerschweinchen und Kaninchen) rufen auch große Gaben keine akute Erscheinungen mehr hervor. Meerschweinchen gehen erst nach Tagen (2,0 bis 2,5 g pro Kilogramm) an Dyspepsie und Erschöpfung zugrunde. Die Körpertemperatur von Kaninchen wird selbst durch 2,0 g nur wenig herabgesetzt. Methämoglobinbildung wurde nie beobachtet.

**Anilidmethylsalicylsäure**<sup>3</sup>). Von Hunden (33,8 kg) in Dosen von 5—10 g täglich vertragen. Zunahme der Ätherschwefelsäure im Harn.

**Anilidacetobrenzcatechin**<sup>4</sup>)  $C_6H_5 - NH - CH_2 - CO - C_6H_3(OH)_2$ . Vom Hund in Dosen von 2 g vertragen. Urin reduzierte alkalische Kupferlösung. Steigerung der gepaarten Schwefelsäuren; dasselbe beim Menschen. Spaltungsprodukte unbekannt. Frosch und Hund: Herabsetzung der Reflexerregbarkeit und Schmerzempfindlichkeit. Blutdruck, Puls, Atmung unbeeinflusst.

**Anilidacetopyrogallol**<sup>4</sup>)  $C_6H_5 - NH - CH_2 - CO - C_6H_2(OH)_3$ . Steigerung der gepaarten Schwefelsäuren im Harn.

**Benzanilid**  $C_6H_5NHCOC_6H_5$ . Weißes, krystallinisches Pulver. Schwer wasserlöslich. Schmelzp. 32—35,5° C. Klinisch wegen seiner langsamen antipyretischen Wirkung vorübergehend gebraucht. Vgl. Cahn<sup>5</sup>), Hepp<sup>6</sup>).

Bei Hunden in Mengen von 5 g per os wirkungslos, nur geringe Temperaturabnahme; auch intravenös wenig wirksam<sup>7</sup>).

## Aminophenol und Aminophenolderivate.

Die Aminophenole bzw. ihre wasserlöslichen neutralen Salze zersetzen sich in ihren Lösungen sehr rasch unter Bräunung. Nachdem schon Weigel<sup>8</sup>) (Dissertation unter Kunkel) das Ortho-Aminophenol als ein lähmendes und methämoglobinbildendes Gift beschrieben hatte, wurde das Para-Aminophenol, dem als Muttersubstanz der Phenacetingruppe ein erhöhtes Interesse zukommt, von Hinsberg und Treupel<sup>9</sup>) ausführlich studiert. Das saure weinsaure Salz des p-Aminophenols, Krystalle vom Schmelzpunkt 216°, ist auch in wässriger Lösung unverändert haltbar. Es löst sich in etwa 27 Teilen Wasser.

<sup>1</sup>) R. Lillie, Journ. of biol. Chemistry **15**, 237 (1913); zit. nach Oppenheimers Centralbl. **15**, 718.

<sup>2</sup>) Vittinghoff, Diss. Marburg (1894).

<sup>3</sup>) O. Sück, Inaug.-Diss. Petersburg (1895); zit. nach Maly, Tierchemie (1895), S. 100.

<sup>4</sup>) G. Schubenko, Inaug.-Diss. Petersburg (1893); zit. nach Maly, Tierchemie (1893), S. 95.

<sup>5</sup>) Cahn, Jahrbuch f. Kinderheilkunde (1888); Diss. Straßburg (1888).

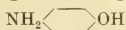
<sup>6</sup>) Hepp, Berl. klin. Wochenschr. (1887), Nr. 1 u. 2.

<sup>7</sup>) Gibbs u. Reichert, l. c.

<sup>8</sup>) E. Weigel, Inaug.-Dissertation. Würzburg 1890.

<sup>9</sup>) O. Hinsberg und G. Treupel, Archiv f. experim. Pathol. u. Pharmakol. **33**, 216 (1894).

## Die lähmende Wirkung des p - Aminophenols



auf das zentrale Nervensystem läßt sich am Frosch nach der subcutanen Injektion von 0,05 g rasch nachweisen. Nach eingetretener Lähmung treten auch Streckkrämpfe auf. Ungefähr gleichzeitig mit der Lähmung des Zentralnervensystems macht sich Lähmung der motorischen Apparate des Herzens geltend.

Weigel will nach Ortho-Aminophenol auch am Frosch in den Hämorrhagien an der Injektionsstelle Methämoglobin nachgewiesen haben; auch wird die Farbe des zirkulierenden Blutes als schokoladebraun bezeichnet.

An Meerschweinchen von 300—500 g Gewicht wirkt das p-Aminophenol nach Hinsberg und Treupel in Gaben von 0,75—1,0 g subcutan als Krampfmittel (klonische und tonische Krämpfe) mit zunehmender Lähmung der lebenswichtigen Zentren. Der Tod erfolgt durch Atmungsstillstand, während das Herz noch schlägt. Methämoglobin nicht beobachtet.

Bei innerlicher Darreichung ist das Para-Aminophenol am Kaninchen relativ ungiftig. Hinsberg und Treupel konnten durch Gaben bis 3,5 g pro kg auf diesem Wege keinerlei ausgesprochene Vergiftungserscheinungen hervorrufen, während z. B. von Anilin schon 1,0—1,5 g pro kg tödlich sind. Dagegen erwies sich das Para-Aminophenol bei der intravenösen Injektion einer 3 proz. wässrigen Lösung des weinsauren Salzes auch beim Kaninchen als Gift für das Zentralnervensystem, wenn im Laufe einer Stunde etwa 2 g injiziert wurden: Streckkrämpfe und Trismus, endlich Atmungsstillstand im Anschluß an einen Krampfanfall bei noch vorhandenem Herzschlag. Im Blut läßt sich nach solchen Gaben auch beim Kaninchen Methämoglobin nachweisen. An Hunde kann man innerlich noch 0,1 g pro kg darreichen ohne andere Erscheinungen als Müdigkeit und Verlangsamung der Bewegungen, gesteigerte Speichelsekretion und leichte Cyanose. Nach Gaben von 0,5—1 g pro kg ist die Cyanose schon nach 20 Minuten erkennbar. Starker Speichelfluß, Tränenfließen und Erbrechen, Schwäche der hinteren Extremitäten, so daß sich das Tier nicht auf den Beinen halten kann. Nach diesen Gaben erholen sich die Hunde in der Regel noch, zeigen aber tagelang die Folgen der Methämoglobinbildung, die schon wenige Stunden nach der Eingabe in Blutproben nachweisbar ist.

Der Blutdruck und die Pulsfrequenz blieben am Kaninchen in den Versuchen von Hinsberg und Treupel bei der intravenösen Injektion bis zu der Gabe von  $1\frac{1}{2}$ —2 g ziemlich unverändert, erst nach dem Eintritt von Krämpfen kommt es zu rascher Blutdrucksenkung unmittelbar vor dem Eintritte des Atemstillstands, und Aortenkompression vermag den Blutdruck dann nicht mehr zu steigern. Bald nach dem Druckabfall kam es trotz künstlicher Respiration zum Herzstillstand.

Eine Wirkung des p-Aminophenols auf die Körperwärme konnten Hinsberg und Treupel bei innerlicher Anwendung beim Kaninchen nicht feststellen. Dagegen wirkte es am Menschen in der Gabe von 0,5 g prompt antipyretisch. Auch von Mering<sup>1)</sup> wandte das p-Aminophenol in Gaben von 0,5 g am Menschen an, fand es aber — allerdings bei hochfiebernden Kranken — wegen seiner brüskten temperaturherabsetzenden Wirkung unter starkem Schweiß und wegen seiner Nebenwirkungen bei dem bald wieder eintretenden Ansteigen der Eigenwärme als Antipyreticum praktisch unbrauchbar.

Die Ausscheidung des p-Aminophenols in Form leicht spaltbarer gepaarter Verbindungen im Harn der Versuchstiere läßt sich bald nach der Einnahme

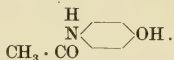
<sup>1)</sup> J. v. Mering, Therap. Monatshefte 1893. S. 577.

durch die Indophenolreaktion nachweisen. Nach dem Kochen mit Mineralsäuren entsteht in solchen Harnen wie in einer p-Amidophenollösung nach Zusatz von Chromsäure und Phenol  $C_6H_4O \cdot N \cdot C_6H_4OH$ , Indophenol. „Der zu untersuchende Harn wird mit 1—2 ccm konzentrierter Salzsäure gekocht; nach dem Erkalten werden 3—5 Tropfen einer gesättigten wässrigen Phenollösung und 1—2 Tropfen einer Chromsäurelösung zugefügt. Die Flüssigkeit färbt sich alsbald sehr schön rot; ebenso ist der Schaum gefärbt. Tropft man jetzt konzentrierte Ammoniaklösung auf den Schaum, so entsteht sofort an der Berührungsstelle ein Umschlag der Farbe in Blaugrün; schichtet man das  $NH_3$  vorsichtig auf die Flüssigkeit, so entsteht alsbald an der Berührungsfläche eine prachtvoll blau gefärbte Schicht. Das Umschlagen der Farbe vom Rot ins Blau nach Zusatz von  $NH_3$  ist für die Reaktion charakteristisch“ [Hinsberg und Treupel<sup>1)</sup>]. Da zahlreiche Derivate des p-Aminophenols im Organismus bis zu ihrer Muttersubstanz abgebaut werden, und zum Teil als gepaarte Verbindungen des p-Aminophenols im Harn erscheinen, so kommt der Reaktion erhöhtes Interesse zu.

Auch die Methämoglobinbildung durch Aminophenole hat man mit Rücksicht auf die Entstehung von p-Aminophenol aus Phenacetin und anderen p-Aminophenolderivaten eingehender studiert. W. Heubner<sup>2)</sup> hat einen systematischen Vergleich der drei Aminophenole in bezug auf ihr Vermögen, Methämoglobin zu bilden, vorgenommen. Reagensglasversuche zeigten, daß die Orthoverbindung am raschesten wirkt, langsamer schon die Paraverbindung und weitaus langsamer noch die Metaverbindung. Bei Sauerstoffabschluß wird durch geringe, sonst aber bereits genügende Konzentration des Aminophenols kein Methämoglobin gebildet, während es bei einem großen Überschuß des Giftes auch unter diesen Bedingungen entsteht. Heubner ist geneigt, daraus zu schließen, daß die Aminophenole zunächst oxydiert werden und erst sekundär als Oxydationsmittel den Blutfarbstoff verändern. In bezug auf die weiteren Schlüsse, die Heubner zieht, vgl. S. 1053.

Die folgende Tabelle der Tierversuche Heubners (a. a. O., S. 245) zeigt den Unterschied der drei Aminophenole in bezug auf die Methämoglobinbildung in vivo, und bestätigt die früheren Erfahrungen über die relative Unempfindlichkeit von Kaninchen und die auch im Vergleich zu der des Hundes besonders große Empfindlichkeit der Katzen.

Von den durch Substitution eines H-Atoms in der Aminogruppe durch Säureradikale entstehenden Derivaten haben schon Hinsberg und Treupel<sup>2)</sup> Acetyl-p-aminophenol untersucht.



An Fröschen wirkt es nach Injektion in den Lymphsack lähmend, nach dem gleichen Typus und nicht weniger stark als p-Aminophenol selbst. Am Kaninchen erzeugten kleinere Gaben als 3,5 g pro kg bei innerlicher Zuführung keine deutlichen Erscheinungen. Nach dieser Gabe konnte im Verlaufe von 2—4 Stunden Schläfrigkeit und gelinde Narkose, aber keine ausgesprochene Veränderung der Körperwärme beobachtet werden. Bei der intravenösen Injektion von p-Acetylaminophenol traten wie nach p-Aminophenol selbst nach etwa 1,5—2,0 g Krämpfe auf; erst nach 3 g pro kg wurde die Lähmung der vasomotorischen Zentren und die Abnahme der Reflexerregbarkeit deutlich, und unter raschem Ab-

<sup>1)</sup> O. Hinsberg und G. Treupel a. a. O.

<sup>2)</sup> W. Heubner, Archiv f. experim. Pathol. u. Pharmakol. **72**, 241 (1913).



Versuchsnummer (des Anhangs)	Tier	Dosis Aminophenol in Millimol pro kg			Applikationsweise	Befund (M. Str. = Methämoglobinstreifen)
		Ortho	Para	Meta		
16	Katze 3	0,34			subcutan	nach 19 Min. sehr starke Cyanose, nach 23 Min. schwere Atemnot, bald danach Benommenheit, Krämpfe, Bewußtlosigkeit; nach 1 $\frac{3}{4}$ Stdn. Tod.
17	Katze 4		0,34		"	nach 19 Min. deutliche Cyanose, abgezapftes Blut dunkel, zeigt deutlichen M. Str.; nach 1 $\frac{1}{4}$ Stdn. beginnende Atemnot; nach 4 Stdn. Apathie, die unter anhaltender starker Cyanose und erheblicher Temperatur-senkung andauert bis zum Tode (30 Stdn. nach Injektion).
18	Katze 5			0,34	"	nach 19 Min. kein M. Str. nachweisbar; nach $\frac{1}{4}$ Stdn. M. Str. deutlich, doch schwach; nach 22 Stdn. hat das Tier gefressen, M. Str. deutlich. Tier überlebt.
19	Katze 6			0,64	innerlich	nach 1 Std. 25 Min. Cyanose, M. Str. ziemlich stark; nach 5 $\frac{1}{2}$ Stdn. hochgradige Cyanose, Hinfälligkeit. Tod nach etwa 15 Stdn.
30	Hund 1	0,34			subcutan	nach 19 Min. sehr starke Cyanose; nach 1 Std. 40 Min. Apathie; nach 4 Stdn. ziemlich erholt.
31	Hund 2		0,34		"	nach 25 Min. sehr starke Cyanose; im Blut sehr starker M. Str.; nach 1 $\frac{3}{4}$ Stdn. Apathie; nach 4 Stdn. noch etwas gleichgültig, doch merklich erholt.
32	Hund 3			0,34	"	nach 19 Min. M. Str. im Blute nicht nachweisbar; nach 65 Min. M. Str. eben schwach angedeutet, keine merkliche Störung des Befindens (Apathie oder dgl.).
33	Hund 4	0,69			innerlich	nach 10 Min. Blut rotbraun, M. Str. sehr deutlich; nach 5 Stdn. Blut dunkelrot, M. Str. deutlich.
34	Hund 5		0,69		"	nach 14 Min. Blut dunkel und bräunlich, M. Str. sehr stark; nach 5 Stdn. Blut braun, M. Str. sehr stark.
35	Hund 6			0,69	"	nach 20 und 65 Min. kein M. Str. nachweisbar, niemals Cyanose.
43	Kaninchen 1	0,34			subcutan	nach 32 Min. kein M. Str. nachweisbar, ebensowenig nach 4 Stdn.
44	Kaninchen 2		0,34		"	nach 40 Min. kein M. Str., ebensowenig nach 4 $\frac{1}{2}$ Stdn.
45	Kaninchen 3			0,34	"	nach 36 Min. kein M. Str., ebensowenig nach 4 $\frac{1}{4}$ Stdn.
46	Kaninchen 4	2,1			innerlich	nach 1 und nach 5 Stdn. keine Spur eines M. Str. (Blutprobe gibt jedoch in vitro nach 2 Min. sehr starken M. Str. durch Gegenwart von 0,1% o-Aminophenol.)
47	Kaninchen 5		2,1		"	weder nach 1 noch nach 5 Stdn. eine Spur eines M. Str.

sinken des Blutdrucks erfolgte der Tod durch Atemstillstand. Versuche am Hunde zeigten, daß schon 0,2 g pro kg deutlich schlafmachend wirken; in der Folge erzeugen sie aber Nieren- und Darmreizung, Blutharn, Erbrechen und Diarrhöe. Größere Gaben von 0,5—1 g pro kg führen zu ganz ähnlicher Vergiftung wie das p-Aminophenol, nur ist die Cyanose geringer ausgeprägt und die narkotische Wirkung deutlicher. 2 $\frac{1}{2}$  Stunden nach der Eingabe ist das Blut methämoglobinhaltig. Auffallend war eine beiderseitige starke Parotitis am nächsten Tage; die Schwellung der Ohrspeicheldrüsen ging erst im Laufe von Tagen zurück.

Das p-Acetaminophenol erwies sich in der Gabe von 0,5 g am Menschen als eine kräftig antipyretische Substanz. Von Mering<sup>1)</sup> hat dies bestätigt, fand die Substanz aber zu brüsk in ihrer Wirkung. Auch die mit höheren Säureresten in dem H-Atom der Aminogruppe substituierten Derivate Propionylaminophenol und Butyrylaminophenol fand von Mering antifebril und analgetisch aber ohne praktische Vorzüge. Brauchbarer schon erschienen das Diacetylaminophenol (vgl. weiter unten) und die ihm homologen Dipropionylaminophenol und Dibutyrylaminophenol, bei denen auch in die Hydroxylgruppe des p-Aminophenols der Säurerest eingeführt war. Zu 0,5—0,6 g wirkten diese Verbindungen an Fiebernden prompt antipyretisch, riefen aber nicht selten Schüttelfrost und mäßige Cyanose hervor.

Hinsberg und Treupel haben bei ihren Studien über die Beziehungen zwischen Konstitution und Wirkung in der Gruppe der p-Aminophenolderivate beobachtet, daß die von ihnen untersuchten Substanzen, denen Wirkungen auf Körperwärme und Nervensystem zukamen, immer auch die Indophenolreaktion im Harn gaben, d. h. also im Organismus in p-Aminophenol oder p-Acetaminophenol übergehen. Andere Verbindungen dieser Gruppe, wie das Äthylacetaminophenol, durchwandern den Organismus ungespalten und erwiesen sich auch als unwirksam. Hinsberg und Treupel folgerten daraus, daß die Wirksamkeit der Verbindungen dieser Gruppe an die Abspaltung von p-Aminophenol oder p-Acetaminophenol geknüpft sei, d. h. daß eigentlich immer diese Substanzen zur Wirkung gelangen. Die durch Einführung von Alkylgruppen in die OH-Gruppe und durch Substitution des Wasserstoffs der NH<sub>2</sub>-Gruppe entstehenden komplizierteren Moleküle sind wirksam nach Maßstab ihres Vermögens, im Organismus leicht spaltbare Aminophenolderivate zu bilden. So wirkt nach Hinsberg und Treupel das Phenacetin deshalb milder als das p-Acetaminophenol, weil es selbst weit weniger toxisch und weniger antipyretisch ist als das Acetaminophenol, das letztere aber allmählich durch die Abspaltung frei werden läßt. Auch Hildebrandt<sup>2)</sup> vertritt diese Auffassung.

Über den Ort des Abbaus der Aminophenolderivate ist sehr wenig bekannt. Die Spaltung durch Säuren und Alkalien hat Hildebrandt untersucht und dabei gefunden, daß die Reaktion auf Phenetidin z. B. nach Lactophenin rascher eintritt als nach Phenacetin.

Unter den substituierten Methyläthern des Paraminophenols ist nur das Methacetin



von Mahnert<sup>3)</sup> experimentell näher untersucht. Es bildet farb- und geschmacklose Krystallblättchen vom Schmelzpunkt 127°, ist in Wasser leichter löslich

<sup>1)</sup> v. Mering a. a. O.

<sup>2)</sup> H. Hildebrandt, Centralbl. f. innere Medizin **16**, 1089 (1895).

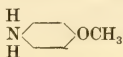
<sup>3)</sup> Mahnert, Wiener klin. Wochenschr. 1889, Nr. 13.

als Phenacetin und sehr leicht löslich in Alkohol. Tierversuche ergaben starke Temperaturniedrigung und ausgesprochene auf das Zentralnervensystem gerichtete Giftwirkungen (Krämpfe und Lähmung). Die tödliche Dosis für Kaninchen beträgt 3 g. Im Harn tritt die Indophenolreaktion auf. Hinsberg und Treupel<sup>1)</sup> teilen einen Versuch am Hunde mit; nach 0,45 g pro kg Methacetin vom Magen aus stellte sich nach etwa 1½ Stunden unter wiederholtem Erbrechen Schläfrigkeit ein; nach 2½ Stunden enthielt das Blut aus der Jugularvene Methämoglobin in eben nachweisbarer Menge.

Nach Treupel<sup>2)</sup> wirkt das Methacetin als das niedrigste Glied unter den Alkyläthern des Paracetaminophenols am stärksten antipyretisch und narkotisch, und die Wirksamkeit nimmt über das Phenacetin bis zum Amyläther ab, der nur noch ganz schwach antipyretische Eigenschaften aufweist.

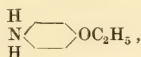
Am Menschen hat sich Methacetin in gleichen Gaben nach Hinsberg und Treupel etwa doppelt so stark temperaturniedrigend erwiesen als das Phenacetin; der Temperaturabfall ist aber von Nebenwirkungen (Schweißsekretion, Kollapsgefahr) begleitet, so daß das Mittel sich nicht eingebürgert hat.

Das dem Phenetidin entsprechende niedere homologe Anisidin



ist pharmakologisch nicht näher untersucht.

Das Phenetidin



die Muttersubstanz der substituierten Äthyläther, ist nach allen Beobachtungen beträchtlich giftiger als Phenacetin. Fr. Müller erwähnt, daß schon nach 1—2 g an mittelgroßen Kaninchen Methämoglobinämie und Vergiftungserscheinungen beobachtet werden. Die größere Giftigkeit an Mäusen hat Hildebrandt<sup>3)</sup> festgestellt. Über die Wirkungen des Phenetidins am Hunde sind wir einigermaßen unterrichtet durch Tierexperimente, die von dem Citrophen ausgegangen sind, das [Benario<sup>4)</sup>] als vermeintlicher Citronensäureester des Phenetidins empfohlen wurde, während es sich nach Hildebrandt<sup>3)</sup> und nach Treupel<sup>5)</sup> als citronensaures Salz des Phenetidins erwiesen hat. Treupel fand ½ g pro kg an Hunden vom Magen aus sowohl von weinsaurem als von citronensaurem p-Phenetidin toxisch. (Erbrechen, mehrtägliches Kranksein, heftige Reizerscheinungen von seiten des Verdauungskanales und Nephritis.) Auch Braatz und Heuck haben nach von Mering<sup>6)</sup> nach längerer Verabreichung kleiner Gaben Nephritis beobachtet. Das weinsaure Salz war aber in gleicher Menge gegeben weniger giftig als das citronensaure — entsprechend dem Gehalte an p-Phenetidin.

von Mering<sup>6)</sup> konstatierte am Menschen die sehr schroffe antipyretische Wirkung von 1 g Phenetidin; Cyanose und Frösteln ließen die Substanz unbrauchbar erscheinen. Diesen Erfahrungen entspricht es auch, daß nach Citrophen (vgl. oben) am Menschen schon nach 2 g in zwei Gaben innerhalb 11 Stunden

<sup>1)</sup> Hinsberg und Treupel, Archiv f. experim. Pathol. u. Pharmakol. **33**, 216 (1894).

<sup>2)</sup> Treupel, Deutsche med. Wochenschr. 1895, S. 222.

<sup>3)</sup> Hildebrandt, Centralbl. f. innere Medizin **16**, 1089 (1895).

<sup>4)</sup> Benario, Deutsche med. Wochenschr. 1895, S. 423.

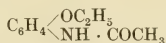
<sup>5)</sup> Treupel, Deutsche med. Wochenschr. 1895, S. 538.

<sup>6)</sup> v. Mering, Therap. Monatshefte 1893, S. 577.



den genommen, hochgradige Cyanose<sup>1)</sup> und nach 4 g auf einmal<sup>2)</sup> Cyanose und Kollaps beschrieben worden sind.

Acetyl-*p*-Phenetidid oder Phenacetin,



Molekulargewicht 179. Weiße Blättchen vom Schmelzpunkt 135°. Ein Teil Substanz ist in 1500 Teilen kalten und 70 Teilen kochenden Wassers löslich; auch in Alkohol schwer löslich, leicht dagegen in Chloroform. Nachweis und Reinheitsproben: die Lösung in Wasser soll neutral reagieren, es soll sich in konzentrierter Schwefelsäure farblos lösen. Durch Schütteln der Phenacetinkrystalle mit 10proz. Salpetersäure werden sie gelb gefärbt und in Nitrophenacetin übergeführt, was zur Unterscheidung von Acetanilid und Antipyrin dienen kann. 0,2 g in 2 cem Salzsäure 1 Minute gekocht gibt nach Verdünnung mit Wasser auf Zusatz von 2 Tropfen Chromsäurelösung eine intensiv rote Färbung (Indophenolreaktion). Die gesättigte wässrige Lösung darf mit Bromwasser keinen Niederschlag geben (Unterscheidung von Acetanilid). Die alkoholisch-wässrige Lösung darf nach dem Kochen keine rote Färbung mit  $\frac{1}{10}$ -n-Jodlösung annehmen (Unterscheidung von *p*-Phenetidin).

Das Phenacetin selbst wirkt kaum antiseptisch und vermag die Fäulnis von Harn oder Pankreasauflüssen nicht hintanzuhalten. Diese geringe Wirksamkeit gegen Bakterien und andere niedere Lebewesen kann bei der geringen Löslichkeit des Phenacetins nicht wundernehmen. Bei dem besser löslichen Phenokoll haben U. Mosso und Faggioli<sup>3)</sup> antiseptische Wirkung, Verhinderung der ammoniakalischen Harn gärung und Verlangsamung der Hefetätigkeit durch 1proz. Lösungen feststellen können. Auch erwies sich das Phenokoll als schwach wirksam gegen Verdauungsfermente und schon in der Verdünnung von 1:8000 als ein Gift für die Paramäcien des Süßwassers.

Eine gelegentliche Untersuchung der narkotischen Wirkung auf Kaulquappen findet sich bei Jodlbauer<sup>4)</sup> und ergab, daß schon in  $\frac{1}{400}$  molekularer Lösung nach 10 Minuten Reflexlosigkeit und Wiedererholung in reinem Wasser nach 10 Minuten eintrat, in  $\frac{1}{800}$  Molekularlösung dauerte es 20 Minuten bis zur Reflexlosigkeit und die Erholung erfolgte schon nach 2 Minuten. Trotz der geringen Löslichkeit ist also die narkotische Wirkung des Phenacetins an Kaulquappen nachweisbar, während nach Versuchen von Överton z. B. das Antipyrin selbst in  $\frac{1}{4}$ proz. Lösungen ohne Wirkung auf Kaulquappen ist<sup>5)</sup>.

Über die pharmakologische Wirkung des Phenacetins haben zuerst O. Hinsberg und A. Kast<sup>6)</sup> berichtet. Doch beschränkte sich ihre Mitteilung über Tierversuche auf die Konstatierung, daß Hunde nach Gaben von 0,15 bis 0,2 g pro kg auch bei mehrere Tage lang wiederholter Zuführung keinerlei Symptome aufweisen, daß aber nach 3—5 g an einem mittelgroßen Hunde zunächst beschleunigte Respiration, Schlafsucht, taumelnder Gang und Erbrechen eintrat und nach 2—3 Stunden unter Steigerung dieser Erscheinungen mehr oder weniger ausgesprochene Cyanose der Schleimhäute sich hinzugesellte. Nach diesen Gaben oder noch größeren haben Hinsberg und Kast mitunter, aber nicht immer spektroskopisch Methämoglobin im Blute nachweisen können, niemals aber nach Gaben unter 1 g pro kg. Auch nach den größeren Gaben

<sup>1)</sup> Heyde, Münch. med. Wochenschr. 1907, S. 1640.

<sup>2)</sup> Goldschmidt, ebenda S. 1129.

<sup>3)</sup> U. Mosso und Faggioli, Arch. ital. de Biol. **20**, 161 (1894).

<sup>4)</sup> Jodlbauer, Arch. internat. de Pharmacodyn. et de Thér. **23**, 3 (1913).

<sup>5)</sup> Överton, Studien über die Narkose. Jena 1901, S. 166.

<sup>6)</sup> O. Hinsberg und A. Kast, Centralbl. f. med. Wissensch. 1887, Nr. 9, S. 145.

erholten sich die Tiere. Nach Overlach<sup>1)</sup> ist 1,0 g pro kg an Hunden meist tödlich oder erzeugt wenigstens schwerste Vergiftung mit Methämoglobinbildung.

Etwas ausführlicher hat das durch Phenacetin am Kaninchen entstehende Vergiftungsbild F. Mahnert<sup>2)</sup> beschrieben. An Fröschen konnte er infolge der Schwerlöslichkeit des Phenacetins wirksame Gaben nicht zur Resorption bringen. An Kaninchen werden die ersten Erscheinungen nach 0,5 g pro kg subcutan oder 1,0 g vom Magen aus beobachtet. Unsicherheit der Bewegungen und Muskelschwäche. Gaben über 3 g pro kg sind beim Kaninchen meist letal durch ihre lähmende Wirkung auf das Zentralnervensystem. Mitunter macht sich vor Eintritt der Lähmung ein kurzes Erregungsstadium geltend (Streckkrämpfe mit Opisthotonus). Bald folgt vollständige Rückenmarkslähmung, während sich die Erregbarkeit der peripheren Nerven und Muskeln als normal erweist. Erst im Verlaufe mehrerer Stunden kommt es zum Tode durch Übergreifen der Lähmung auf das Atemzentrum. Dabei ist dann auch schon eine tiefgreifende Veränderung des Blutes nachweisbar (Methämoglobinbildung und Blutkörperchenzerfall). Wenn auch diese an dem Tode mit Schuld tragen kann, so ist doch eine direkt lähmende Wirkung des Phenacetins aufs Rückenmark nachweisbar. Damit stimmt überein, daß im Lähmungsstadium verhältnismäßig große Strychningaben notwendig sind, um Tetanus zu erzeugen. Bei Ratten wird nach Macht und Bloom<sup>3)</sup> das Orientierungsvermögen durch Phenacetin beeinträchtigt.

Die Zirkulation wird im Anfang des Lähmungsstadiums verhältnismäßig wenig beeinflusst. Die Körperwärme vom Kaninchen sinkt nach 1—1,5 g Phenacetin pro kg im Verlaufe von  $\frac{3}{4}$  Stunden um etwa 2 Grad und im weiteren Verlaufe der Wirkung derartiger schon toxischer Dosen noch tiefer.

Beim Menschen hat sich bekanntlich das Phenacetin in der Gabe von 0,5 bis 1,0 g als Antipyreticum und Beruhigungsmittel für das Zentralnervensystem außerordentlich gut bewährt. Auf die Hörschärfe soll es nach Macht, Greenberg und Isaacs<sup>4)</sup> steigernd wirken. Salol wirkt in Kombination mit Phenacetin in dieser Richtung synergetisch. Als toxische Nebenwirkungen nach größeren Gaben sind Schwindel, Cyanose, Übelkeit und Erbrechen und vor allem auch Methämoglobinämie — zuerst von Fr. Müller<sup>5)</sup> — beschrieben worden<sup>6)</sup>. Doch gilt wohl auch heute der in einer der ersten klinischen Mitteilungen von Fr. Müller<sup>3)</sup> ausgesprochene Satz, daß Cyanose und Methämoglobinämie bei Gaben unter 5 g pro die Phenacetin kaum beobachtet werden. Doch gilt dies nicht für Erkrankungen mit verminderter Resistenz der roten Blutkörperchen, wie dies der Fall von Krönig<sup>7)</sup> zeigt, in welchem schon die Gabe von 1 g Phenacetin bei einem 16jährigen Knaben zur Zeit einer septischen Infektion zum Tode führte, während derselbe in den vorhergehenden Wochen schon mehrmals

<sup>1)</sup> Overlach, Centralbl. f. innere Medizin 1900, S. 1121.

<sup>2)</sup> F. Mahnert, Deutsche med. Wochenschr. 1888, S. 1027.

<sup>3)</sup> D. J. Macht und Wm. Bloom, Journ. of Pharmacol. & exp. Therap. 17, 21 (1921).

<sup>4)</sup> D. J. Macht, J. K. Greenberg, S. Isaacs ebenda 15, 149 (1921).

<sup>5)</sup> Fr. Müller, Therap. Monatshefte 1888, S. 66.

<sup>6)</sup> Zur Toxikologie am Menschen vgl. zunächst die älteren Mitteilungen von Hoppe, Therap. Monatshefte 1888, S. 160; Lindmann, ebenda 1888, S. 307 und die Zusammenstellung von E. Falk, Therap. Monatshefte 1890, S. 314 und den Fall von Eisenhart, ebenda 1893, S. 252, sowie die ausführliche literarische Studie von Kebler, Morgan und Rupp, Die gesundheitsschädlichen Wirkungen von Acetanilid, Antipyrin und Phenacetin, U. S. A. Bureau of Chemistry, Department of Agriculture, Bull. Nr. 125. Washington 1909, sowie Lewin, Nebenwirkungen der Arzneimittel.

<sup>7)</sup> Krönig, Berliner klin. Wochenschr. 1895, Nr. 32, S. 998.

die gleiche Gabe ohne jede schädliche Nebenwirkung erhalten hatte. Sonst sind so wenige einwandfreie tödliche Phenacetinvergiftungen am Menschen beobachtet worden, daß sich eine letale Dosis nicht angeben läßt. Kebler, Morgan und Rupp konnten in ihrer Studie in der gesamten Literatur nur 3 Fälle auffinden, von denen einer sich auf den chronischen Gebrauch von etwa 180 g Phenacetin innerhalb 60 Tagen bezieht. Nebenwirkungen seitens der Haut — Erytheme, Urticaria usw. — sind nach Phenacetingebrauch im allgemeinen seltener als z. B. nach Antipyrin. Hirschfeld<sup>1)</sup> beschreibt einen Fall von petechialen Blutungen bei chronischem Phenacetinmißbrauch.

Da das Acetphenetidin sowohl gegen Pepsinsalzsäure als gegen die Wirkung alkalischen Pankreasextrakts resistent ist, so dürfte es unverändert resorbiert werden. Im Harn nach Phenacetingebrauch findet es sich nach Fr. Müller nicht unverändert vor, sondern wird als Phenetidin und als Paraminophenol ausgeschieden. Das Phenetidin läßt sich sowohl im Harn direkt als im Ätherextrakt des alkalisch gemachten Harns nachweisen. Der Nachweis beruht auf der Überführung des Phenetidins in die Diazoverbindung, welche dann mit  $\alpha$ -Naphthol und mit Phenol charakteristische Farbenreaktionen gibt. „Im Harn läßt sich diese Reaktion am besten so anstellen, daß man denselben im Reagensrohr mit etwa 2 Tropfen Salzsäure und ebensoviel einer 1 proz. Natriumnitritlösung versetzt. Fügt man nun einige Tropfen einer alkalischen wässrigen  $\alpha$ -Naphthollösung hinzu und macht alkalisch, so entsteht eine prachtvolle Rotfärbung, die beim Ansäuern mit Salzsäure in Violett übergeht. Nimmt man Carbolsäure statt  $\alpha$ -Naphthol, so entsteht in alkalischer Lösung eine citronengelbe, in saurer eine rosarote Farbe“ (Fr. Müller).

Nach Edlefsen<sup>2)</sup> muß der Harn nach Gebrauch von mittleren Gaben Phenacetin, um einen positiven Ausfall des Phenetidinnachweises mittels dieser Probe zu erzielen, vorher mit starker Salzsäure gekocht werden, woraus zu schließen wäre, daß auch das Phenetidin nicht als solches, sondern in Form einer gepaarten Verbindung im Harn enthalten sei.

Mit Eisenchlorid gibt der Harn nach größeren Phenacetindosen eine Rotfärbung, die bei einem Überschuß an Eisenchlorid allmählich in Schwarzgrün übergeht. Das Paraminophenol, in das ein Teil des Phenacetins im Organismus, übergeht, wird in Form gepaarter Schwefelsäure und gepaarter Glucuronsäure im Harn ausgeschieden. Die Vermehrung der gepaarten Schwefelsäure im Phenacetinharn sowie die Linksdrehung, seine reduzierende Wirkung auf alkalische Kupferoxydlösung bei negativem Ausfall der Gärungsprobe hat schon Fr. Müller beschrieben. Das p-Aminophenol im Phenacetinharn läßt sich nach Zerlegung der gepaarten Verbindungen durch Kochen mit Salzsäure mittels der Indophenolprobe nachweisen (Kochen mit ein Viertel Volum konzentrierter Salzsäure, Zusatz einiger Tropfen Carbolsäurelösung und einiger Tropfen verdünnter Chromsäure: Rotfärbung, die nach Übersättigung mit Ammoniak in Blau umschlägt).

Die Wirkung des Phenacetins auf Blut wurde in vivo von Dennig<sup>3)</sup> mittels spektro-photometrischer Methode in quantitativer Weise verfolgt (vgl. S. 1058 bei Acetanilid). Der Zusatz zu Hämoglobininlösungen ergab im Reagensglas auch nach 24 und 36 Stunden kein Methämoglobin; nach Eingabe an Hunden ließ sich aber bald der charakteristische Streifen im Spektrum nachweisen. Das kontinuierliche Fortschreiten der Methämoglobinbildung und Oxyhämoglobin-

<sup>1)</sup> Hirschfeld, Deutsche med. Wochenschr. 1905, S. 66.

<sup>2)</sup> Edlefsen, Centralbl. f. innere Medizin **21**, 2 (1900).

<sup>3)</sup> Dennig, Deutsches Archiv f. klin. Med. **65**, 524 (1900).



zerstörung ließ sich gut nachweisen. Nach Umwandlung von  $\frac{2}{3}$  des Oxyhäoglobins in Methämoglobin kommt es zum Tode. Bei geringerer Methämoglobinbildung geht die Veränderung nach 24—48 Stunden zurück, wie dies aus dem folgenden Versuchsbeispiel ersichtlich ist.

Hund von 12,5 kg erhält 0,406 g pro kg Phenacetin um 10 Uhr mit dem Fressen. Um 12 Uhr deutlicher Streifen in Rot, außerdem zwei Absorptionsbänder zwischen D und E. Bei Zusatz von Schwefelammonium verschwindet der Streifen im Rot, und die beiden Streifen zwischen D und E vereinigen sich zu einem breiten Streifen in der Mitte; es ist also vollständige Reduktion zu sauerstofffreiem Hämoglobin erfolgt. Die Zahl der roten Blutkörperchen bleibt während des ganzen Versuchs bei häufiger Zählung so gut wie unverändert. Die Respirationsfrequenz und Tiefe nimmt im Stadium der Methämoglobinbildung deutlich zu. Puls ziemlich unverändert.

Datum	Zeit	% Methämo- globin	Resp.	Temp.	Bemerkungen
14. I. 99	11 Uhr	17	18	37,8	Streifen in Rot ganz schwach.
14. I. 99	12 „	23	20	37,7	—
14. I. 99	1 „ 30	28	22	37,7	Streifen in Rot sehr deutlich. Tier reagiert gut.
14. I. 99	2 „ 56	42	28	37,6	Atmung ziemlich tief. Hund ruhig, reagiert aber prompt auf Reize.
14. I. 99	3 „ 50	41	29	37,7	Unveränderter Befund.
14. I. 99	5 „ 30	38	30	37,5	Derselbe Befund.
14. I. 99	8 „ 36	36	24	37,4	Streifen im Rot noch deutlich.
15. I. 99	11 „	3	22	37,8	Kein Streifen im Rot mehr sichtbar. Tier frißt und ist munter.

An der Katze hat W. Heubner<sup>1)</sup> in einem Versuche nach 0,18 g pro kg innerlich nach 30—60 Min. Cyanose und deutlichen Methämoglobinstreifen nachgewiesen, das Maximum des Methämoglobingehalts, nach der Stärke des charakteristischen Streifens im Rot beurteilt, fand sich nach 2—6 Stunden, nach 6 bis 12 Stunden nahm der Methämoglobingehalt wieder ab und war nach 20 bis 30 Stunden nicht mehr nachweisbar. An der Katze kann 0,2 g pro kg vom Magen aus bereits unter starker Methämoglobinbildung zum Tode führen.

Die Sauerstoffkapazität des Blutes, d. h. sein Gehalt an respirationsfähigem Hämoglobin nimmt entsprechend der Methämoglobinbildung ab. Dies beweisen Versuche von Dreser<sup>2)</sup>, in denen die respiratorische Kapazität des Blutes an Katzen nach 0,2 g Phenacetin von 17,2% in der Norm zur Zeit der stärksten Einwirkung auf die Körperwärme auf 8,1% und in einem zweiten Versuche von 12,4% der Norm noch am folgenden Tage, als die Körpertemperatur wieder normal und keinerlei cyanotische Schleimhautverfärbung mehr nachweisbar war, noch auf 10,5% abgesunken war. Piccinini<sup>3)</sup> teilt neuerdings mit, daß schon nach den kleinen Gaben von 5—10 ctg pro kg Phenacetin am Hunde (sowie nach noch kleineren Gaben von Acetanilid) eine Verminderung des Sauerstoffgehaltes im Blute und Lackfarbenwerden desselben beobachtet wird.

Wir können diese Resultate bestätigen. Nach der Barcroft'schen Sauerstoffbestimmung im Blute gemessen war nach innerlicher Zuführung von 0,05 g

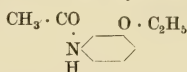
<sup>1)</sup> W. Heubner, Archiv f. experim. Pathol. u. Pharmakol. **72**, 241 (1913).

<sup>2)</sup> Dreser, Archiv f. experim. Pathol. u. Pharmakol., Supplementband 1908, S. 138.

<sup>3)</sup> Piccinini, Arch. internat. de Pharmacodyn. et de Ther. **22**, 27 (1912).

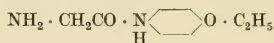
Phenacetin bei einer Katze der Sauerstoffgehalt des Carotidenblutes 2 Stunden nach der Vergiftung von 17,3% auf 10,6% gesunken, 5 Stunden nach der Vergiftung betrug er 12,6% und war nach weiteren 2 Stunden wieder auf 14,0% gestiegen. Methämoglobin war in der ersten und zweiten Probe deutlich nachweisbar, in der dritten nicht mehr. Die Erythrocytenzahl blieb normal.

O - Phenacetin



soll nach Fraenkel (Arzneimittelsynthese) stärker giftig sein als die p-Verbindung.

Glykokoll - p - Phenetidid



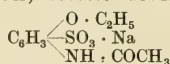
Phenokoll, Amido-Aceto-p-Phenetidin, schön kristallisierende Nadeln, in Wasser weit besser löslich als Phenacetin (etwa 1:10). Eine ausführliche pharmakologische Untersuchung haben U. Mosso und Faggioli<sup>1)</sup> vorgenommen. Sie konstatierten antiseptische und antifermentative Wirksamkeit bei Anwendung etwa 1 proz. Lösungen. Auch gegen Paramärien des Süßwassers erwies es sich, freilich viel schwächer als Chininsalze, wirksam. Die Giftwirkungen auf den Warmblüter wurden bei intravenöser Injektion studiert. Bei rascher Einführung sind am Hunde 0,08 g pro kg toxisch und führen zu Blutdrucksenkung und Atmungslähmung. Die Herzgiftigkeit großer Gaben ließ sich auch bei Durchströmung des isolierten Froschherzens nachweisen; Durchleitung giftfreier Blutmischung führt wieder zur Erholung. Die Gefäße der Niere werden durch einen Zusatz von 0,25: 100 deutlich erweitert; dagegen ergab sich beim plethysmographischen Versuch am Menschen eine Verengerung der Armgefäße. In vivo konnten Mosso und Faggioli Methämoglobinbildung am Hunde nicht nachweisen; doch erwähnen sie die Dunkelfärbung des Blutes vergifteter Hunde. Blut im Reagensglase nimmt bei Zusatz von Phenokollösungen eine dunkle Färbung an und wird hämolytisch.

Nach eigenen Versuchen beginnt die Hämolysen in vitro bei 1% Phenokoll in physiologischer NaCl-Lösung und Anwendung von 1 proz. Verdünnung von Katzenblut. Methämoglobinbildung ist bei der gleichen Anordnung schon bei einer Konzentration des Phenokolls von 0,2% nach 24 Stunden deutlich nachweisbar.

Die Ausscheidung des Phenokolls im Harn beginnt nach Mosso und Faggioli bereits nach 20 Minuten, erreicht nach 2 Stunden ihr Maximum und ist nach 5—6 Stunden nur noch angedeutet. Der Nachweis durch eine rubinrote Färbung auf Zusatz einiger Tropfen Natrium-Hypobromitlösung soll empfindlicher sein als die Reaktion mit Eisenchlorid. Mosso und Faggioli konstatierten auch an septisch infizierten Hunden die temperaturerniedrigende Wirkung, die sich an normalen Tieren nur nach sehr großen Dosen — am Kaninchen nach 0,125 Phenokoll pro kg — nachweisen ließ.

Ein Salicyl-Phenokoll, Salokoll ist als Salicylsäureester, ein Acetyl-Salicyl-Phenokoll, Aspirophen, als Ester der Acetyl-Salicylsäure beschrieben.

Phenin,

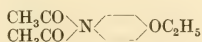


ist ein leicht lösliches Sulfoderivat des Phenacetins, dessen Wirkung v. Va-

<sup>1)</sup> U. Mosso und Faggioli, Archiv f. experim. Pathol. u. Pharmakol. **32**, 402 (1893).

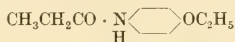
mossy und Fenyvessy<sup>1)</sup> beschrieben. Bei der Prüfung am Hunde wurde niemals Methämoglobinbindung beobachtet, wohl aber beim Versuch in vitro. Von Kaninchen wurde im akuten Versuch mindestens eine 5 mal so hohe Gabe vom Magen aus ohne Symptome vertragen wie von Phenacetin. Bei täglicher Zuführung von Grammdosen gehen die Tiere innerhalb weniger Tage zugrunde. An septisch fiebernden Kaninchen sahen die Autoren den Temperaturabfall rascher eintreten als nach den entsprechenden Phenacetingaben, doch war die Erniedrigung der Körperwärme nur von kurzer Dauer. Lenz und Tendlau<sup>2)</sup> und Balewski<sup>3)</sup> fanden in klinischen Versuchen das Mittel nur schwach antipyretisch.

#### Diacetyl - p - Phenetidid



soll nach Roser, ähnlich wie Phenacetin, aber flüchtiger als dieses wirken, die Temperatur Fiebernder herabsetzen.

#### Propionyl - p - Phenetidid



Triphenin, besitzt geringe Löslichkeit (1:2000), hat daher langsamere Wirkung. Nach Gaude<sup>4)</sup> sind 2—3 g an Kaninchen sowie die wochenlange Verabreichung von 3 g an einen 7 kg schweren Hund ohne deutliche Wirkung. Auch im Selbstversuch wurden 2—3 g, ja bis 6 g täglich ohne andere Erscheinungen als Müdigkeit vertragen. An Fiebernden beginnt nach Gaben von 0,5—1,5 g die Körperwärmer erst nach 1 Stunde zu sinken und erreicht das Minimum erst nach 3—4 Stunden. Die schlafmachende und schmerzstillende Wirkung des Mittels hat seine Einführung in die Therapie veranlaßt.

Auch das Buttersäure-, Isobuttersäure- und Valeriansäure-Phenetidid sind nach Deutsch<sup>5)</sup> antipyretisch wirksam. Das Formyl-Phenetidid ruft nach Jansen schon in kleinen Gaben Gastroenteritis hervor.

#### Lactyl - p - Phenetidid



Lactophenin ein schwach bitter schmeckendes Krystallpulver vom Schmelzpunkt 117,5° und 118° ist in Wasser bei 15° C 1:500, in siedendem Wasser 1:55 löslich, in Alkohol leicht, in Äther schwer löslich. Es ist also etwas besser in Wasser löslich als Phenacetin. Durch Säuren und Alkalien wird es nach Hildebrandt<sup>6)</sup> leichter zu Phenetidid aufgespalten als das Phenacetin; auf die Reizwirkung des abgespaltenen Phenetidins auf die Darmschleimhaut führt Hildebrandt den gelegentlich nach längerem Lactopheninegebrauch beobachteten Ikterus zurück. Nach Macht, Greenberg und Isaacs<sup>7)</sup> erhöht Lactophenin die Hörschärfe.

Der Harn nach Lactopheninegebrauch nimmt nach Zusatz von Eisenchlorid eine allmählich zunehmende Rotbraunfärbung an. Wie nach Phenacetin ist

<sup>1)</sup> v. Vamossy und Fenyvessy, Therap. Monatshefte 1898, S. 428.

<sup>2)</sup> Lenz und Tendlau, Berliner klin. Wochenschr. 1898, S. 881.

<sup>3)</sup> Balewski, Inaug.-Diss. Berlin 1903.

<sup>4)</sup> Gaude, Inaug.-Diss. Halle 1897.

<sup>5)</sup> Deutsch, Inaug.-Diss. Halle 1898.

<sup>6)</sup> Hildebrandt, Centralbl. f. innere Medizin 16, 1089 (1895).

<sup>7)</sup> D. J. Macht, J. Greenberg und S. Isaacs l. c.



im Harn Phenetidin nachweisbar, indem man dasselbe durch HCl und Natriumnitrit in die Diazoverbindung überführt, worauf nach  $\alpha$ -Naphthol- und Natronlaugezusatz Rotfärbung eintritt. Im Lactophenininharn ist ferner nach Kochen mit Salzsäure p-Aminophenol durch die Indophenolreaktion nachweisbar.

Im Tierexperiment ist das Lactophenin von Schmiedeberg geprüft worden<sup>1)</sup>. „Das Lactophenin bewirkt nach Art der Antipyretica der Antipyrin- und Phenacetingruppe ganz prompt eine Herabsetzung namentlich der künstlich gesteigertern Körpertemperatur. Gleichzeitig erzeugt es in erheblich höherem Grade als z. B. Phenacetin einen Zustand von Hypnose und eine bedeutende Herabminderung der Empfindlichkeit gegen schmerzhaftes Eingriffe. Dabei bleiben Respiration und Zirkulation unverändert. Es lassen sich durch Lactophenin an Kaninchen sogar Empfindungen und willkürliche Bewegungen vollständig und die Reflexerregbarkeit nahezu vollständig unterdrücken, ohne daß die Respiration und die Herztätigkeit eine merkliche Abschwächung erfahren, so daß der Zustand Ähnlichkeit mit einer durch Urethan hervorgerufenen Narkose hat. Selbst wenn in diesem Zustande die der ganzen Gruppe dieser Antipyretica eigentümlichen Krämpfe auftreten, findet dennoch nach einigen Stunden vollständige Erholung statt.“

An Kaninchen wird dieser Zustand schwacher Hypnose etwa durch die Gabe von 0,75 g pro kg in Emulsion vom Magen aus erreicht.

Daß Jodlbauer<sup>2)</sup> bei Kaulquappen die hypnotische Wirkung des Lactophenins bedeutend schwächer fand als die des Phenacetins, dürfte mit dem Verhalten der Teilungskoeffizienten für die Löslichkeit der beiden Substanzen zusammenhängen.

Auch am Menschen wird die beruhigende und schwach hypnotische Wirkung des Lactophenins ganz besonders hervorgehoben. Die antipyretischen Gaben beginnen bei 0,5—0,6 g (über die klinischen Erfahrungen vgl. insbesondere von Jaksch, Centralbl. f. innere Medizin 1894, Nr. 11 und die oben angeführten Arbeiten von Strauß und Roth).

Von Nebenwirkungen des Lactophenins ist der von Strauss<sup>3)</sup> bei fortgesetzter Darreichung von Lactophenin zuerst beobachtete Ikterus zu erwähnen. Da die Stühle dabei acholisch waren, führt Strauss den Ikterus auf Reizung der Duodenalschleimhaut zurück. Auch konnte er nach langdauernder Fütterung mit Lactophenin am Kaninchen Schwellung und Rötung der Magen- und der Duodenalschleimhaut feststellen. Dennoch ist es noch nicht aufgeklärt, ob der — in den Beobachtungen von Laache<sup>4)</sup> nach durchschnittlich 27 g innerhalb 9 Tagen — auftretende Ikterus mit Übergang von Gallenfarbstoff in den Harn gastro-intestinalen Ursprungs ist oder als hämatogener Ikterus aufzufassen ist. Laache sieht ihn als hepatogen an, während Quincke<sup>5)</sup> das Lactophenin zu den Blutkörperchengiften rechnet. In den Beobachtungen Laaches trat der Ikterus etwa in 50% der Fälle bei fortgesetzter Darreichung ein und war von eigentümlicher dem Ikterus vorangehender Temperatursteigerung (Lactopheninfieber) begleitet. Bei nicht zu lange fortgesetzter Darreichung (unter 10 g) ist der Ikterus kaum zu fürchten, und auffallend ist es, daß er bei der vielfach geübten langdauernden Darreichung des Mittels bei Typhus nicht beobachtet worden ist.

<sup>1)</sup> Vgl. den Bericht bei Strauß, Therap. Monatshefte 1894, S. 442 und von Roth, Wiener klin. Wochenschr. 1894.

<sup>2)</sup> Jodlbauer, Arch. internat. de Pharmacodyn. et de Théor. 23, 3 (1913).

<sup>3)</sup> Strauss, Therap. Monatshefte 1895, S. 469.

<sup>4)</sup> Laache, Deutsche med. Wochenschr. 1904, S. 1808.

<sup>5)</sup> Quincke, Nothnagels Handb. Band 18, S. 147.

## Das Mandelsäure - p - Phenetidid



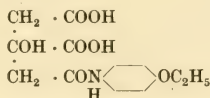
und das Amygdophenin, bei dem der Wasserstoff der Hydroxylgruppe anstatt durch Äthyl durch Äthylcarbonat vertreten ist, sowie auch die entsprechenden mit Methyl und Methylcarbonat substituierten Verbindungen sind nach Stüve<sup>1)</sup> klinisch antipyretisch und insbesondere antirheumatisch wirksam. Die Methyl- und Äthylverbindungen sollen im Tierexperimente giftiger sein als die Methyl- und Äthylcarbonatverbindungen.

## Succinyl - p - Phenetidid



Pyrantin schwer lösliche Nadeln vom Schmelzpunkt 155°, ist von Gioffredi<sup>2)</sup> im Tierexperiment genauer untersucht worden. An Fröschen entsteht nach 0,08—0,1 Narkose der höheren Hirnteile und gesteigerte Reflexerregbarkeit des Rückenmarks, endlich Lähmung des gesamten Zentralnervensystems und Respirationsstillstand nach 4—5 Stunden. Die tödlichen Dosen für den Hund betragen 1,25 g pro kg, für Kaninchen 2,6 g pro kg und für Meerschweinchen sogar 3,25 g pro kg. Narkose der höheren Zentren und Steigerung der reflektorischen Erregbarkeit des Rückenmarks bis zu lebhaften Konvulsionen. Endlich allgemeine Lähmung und Tod durch Respirationsstillstand sind die wesentlichsten Symptome der Vergiftung. Kleinere Gaben rufen Mattigkeit der Tiere hervor und führen zur Erniedrigung der Körperwärme. Der Blutdruck sinkt erst nach ganz großen Gaben. Die Gefäßerweiterung der Haut führt schon nach ungiftigen Dosen zur Erhöhung der Hauttemperatur und Vermehrung der Wärmeabgabe; lähmende Gaben vermindern auch die Wärmebildung. Methämoglobinbildung konnte Gioffredi auch nach schon lähmenden Gaben niemals nachweisen, und auch die Blutkörperchenzahl nahm an Hunden nach längerer Zeit täglicher Verabreichung von 2 mal 1 g nicht ab.

## Citronyl - Monophenetidid



Apolysin in Wasser leicht lösliche Krystalle vom Schmelzpunkt 72°. Im Gegensatz zum „Citrophen“ ist es wirklich ein Kondensationsprodukt von Zitronensäure und Phenacetin. Nach den Untersuchungen von Hildebrandt<sup>3)</sup> wird es durch Säuren leichter gespalten als Phenacetin, ist aber gegen Alkalien resistenter als dieses. Hildebrandt führt darauf, d. h. auf die langsamere Abspaltung von Phenetidid, die im Vergleich mit Phenacetin geringere Giftigkeit des Apolysins bei subcutaner Injektion an Mäusen zurück. Dagegen wird Apolysin durch Salzsäure wesentlich leichter gespalten als Phenacetin, und Hildebrandt ist geneigt, seine antipyretische Wirkung, aber auch die in manchen Fällen, besonders

<sup>1)</sup> Stüve, Centralbl. f. innere Medizin 1895, S. 1113.

<sup>2)</sup> Gioffredi, Deutsches Archiv f. klin. Med. 60, 559 (1897).

<sup>3)</sup> Hildebrandt, Centralbl. f. innere Medizin 16, 1089 (1895).

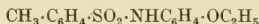
bei Hyperacidität nach Apolysingebrauch, eintretenden Magenbeschwerden auf die Abspaltung von Phenetidin im Magen zu beziehen. Damit würde übereinstimmen, daß er nach subcutaner Injektion von 1,0 g Apolysin bei einem Hunde von 3 kg weder Phenetidin noch Aminophenol im Harn nachweisen konnte, wohl aber nach anhaltendem Kochen mit Salzsäure die Reaktion fand, die auf Gegenwart unveränderten Apolysins im Harn hindeutete. Dennoch soll die Verbindung nach Versuchen von L. von Nencki und Jaworski, wie Seifert<sup>1)</sup> mitteilt, in Dosen von 0,5—1,5 g ein brauchbares Antipyreticum und Antineuralgicum sein und entsprechend seiner leichten Löslichkeit schneller und sicherer wirken als Phenacetin.

#### Phosphorsäure - Triphenetidid



ein geschmackloses und in Wasser unlösliches Pulver, das durch Eintritt von 3 Phenetidinmolekülen in die dreibasische Phosphorsäure entsteht, ist nach Koehler<sup>2)</sup> antipyretisch völlig unwirksam sowie auch ungiftig. Die Verbindung ist schwer spaltbar, die Indophenolreaktion im Harn „gelingt nur schwierig“.

#### p - Toluol - Sulfonsäure - p - Phenitidid



ist nach demselben Autor gleichfalls eine schwer spaltbare und unwirksame Verbindung.

#### p - Phenetol - Carbamid



Dulcin oder Sucrol, in Wasser schwer lösliche (1 : 800) Krystalle vom Schmelzpunkt 173—174°, von 200—250 mal stärkerer Süßkraft als Zucker. Es wurde als Süßstoff für Diabetiker usw. empfohlen. Versuche von Aldehoff<sup>3)</sup> unter von Mering legten den Verdacht der Blutgiftigkeit nahe. Er beobachtete an Hunden nach der fortgesetzten Anwendung von täglich 1 g nach einigen Tagen Erbrechen, verminderte Freßlust und allmähliche Abmagerung. Endlich sah er braunrote Verfärbung des Harns mit ikterisch gefärbtem Schaum, sowie leichten Ikterus auftreten, und bei einem 3½ kg schweren Hunde entwickelte sich ein intensiver Ikterus, während die Fäces von normaler Farbe blieben, und nach 3 Wochen trat der Tod ein. Dagegen hatte A. Kossel<sup>4)</sup> Hunden täglich 2 g 25 Tage lang verabreicht, ohne daß krankhafte Erscheinungen auftraten. Auch Kobert<sup>5)</sup> hat dies bestätigt. In bezug auf die Unschädlichkeit an Kaninchen stimmen die Untersuchungen überein; bei Hunden dagegen scheinen kleinere Tiere nach Aldehoff bei fortgesetzter Anwendung Störungen zu erleiden und insbesondere zum Auftreten von Ikterus zu neigen, der an den Ikterus nach Lactophenin erinnert. An der Katze hat Kobert 0,15 g pro kg lange Zeit ohne Schaden fortgeben können; 0,5—1,0 g pro kg erzeugten Speicheln, Übelkeit, Erbrechen und endlich einen rauschartigen Zustand; der Tod trat innerhalb einer Woche unter cerebralen Lähmungserscheinungen ein. Der Harn zeigte aber niemals Gallenfarb-

<sup>1)</sup> Seifert, Deutsche med. Wochenschr. 1895, S. 523.

<sup>2)</sup> Koehler, Diss. Halle 1898, unter v. Mering.

<sup>3)</sup> Aldehoff, Therap. Monatshefte 1894, S. 71.

<sup>4)</sup> A. Kossel, Verhandl. d. physiol. Gesellsch. zu Berlin 1893.

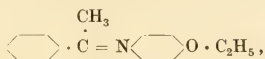
<sup>5)</sup> Kobert, Centralbl. f. innere Medizin 1864, Nr. 16.



stoff und die Sektion niemals Ikterus oder Zeichen von Blutzersetzung. Auch Blut in vitro wird durch Dulcin nicht verändert. Danach scheint es, daß dem Präparate die Blut schädigenden Wirkungen der ganzen Gruppe nur in sehr geringem Grade zukommen. Hinsberg und Treupel<sup>1)</sup> haben das Dulcin am Menschen in Gaben von 1 g antipyretisch wirksam gefunden; der Harn gab dann stets die Indophenreaktion. An Hunden, die das Präparat bis zu 1/2 g pro kg ohne Vergiftungserscheinungen vertrugen, war die Indophenolreaktion aber immer nur schwach nachweisbar, was auf langsame Spaltung hindeutete.

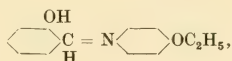
Das p - Äthoxyphenylaminomethan - Sulfosaure Natrium, Neuraltein besitzt nach Astolfoni<sup>2)</sup> antipyretische und antineuralgische Eigenschaften. Nach Kaninchenversuchen dieses Autors vermag es nach intravenöser und intraperitonealer Injektion die Erregbarkeit der motorischen Rindenzentren herabzusetzen.

#### Acetophenon - p - Phenetidid



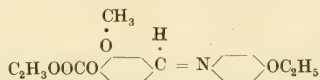
dessen citronensaures Salz als Malarin bezeichnet wurde, wirkt antipyretisch und soll dabei hypnotische Eigenschaften besitzen, die aber Fuchs und Koch<sup>3)</sup> vermißten.

#### Salicylaldehyd - p - Phenetidid



Malakin, hellgelbe Nadeln vom Schmelzpunkt 92° C, die durch das Zusammen-treten von Salicylaldehyd und p-Phenetidin unter Wasseraustritt entstehen. Unlöslich in Wasser und schwer löslich in Alkohol, wird die Verbindung schon durch schwachsaure Reaktion gespalten und zerfällt wahrscheinlich schon im Magensaft in ihre Komponenten<sup>4)</sup>. Sie enthält etwa 50% Salicylaldehyd, das nach Schmiedeberg durch Oxydation in den Geweben zu Salicylsäure wird, so daß das Malakin die Salicylsäurewirkungen entfaltet. Entsprechend der allmählichen Abspaltung sind die Salicylsäurenebenwirkungen wenig ausgesprochen; doch tritt meist starke Schweißsekretion ein. Als Antipyreticum wirkt das Mittel milde, aber die Wirkung hält nicht lange an<sup>5)</sup>.

#### Vanillinäthylcarbonat-p-Phenetidid



Eupyrin, soll nach Overlach<sup>6)</sup> an Hunden zu 1 g pro kg vom Magen aus erreicht im Gegensatz zu Phenacetin in der gleichen Menge keinerlei toxische Erscheinungen und kaum nachweisbare Methämoglobinbildung bewirken. Die

<sup>1)</sup> Hinsberg und Treupel, Centralbl. f. innere Medizin 1897, S. 357.

<sup>2)</sup> Astolfoni, Arch. internat. de Pharmacodyn. et de Théor. **20**, 319 und Wiener klin. Wochenschr. 1909, Nr. 4.

<sup>3)</sup> Fuchs und Koch, Münch. med. Wochenschr. 1898, S. 1173.

<sup>4)</sup> Jaquet, Korrespondenzbl. f. Schweiz. Ärzte 1894.

<sup>5)</sup> Merkel, Münch. med. Wochenschr. 1894, S. 324.

<sup>6)</sup> Overlach, Centralbl. f. innere Medizin 1900, S. 1121.

geringere Giftigkeit entspricht aber nur dem geringeren Phenacetingehalt der Verbindung, die nicht in äquimolekularer Menge verglichen wurde. Auch die mildere antipyretische Wirkung am Menschen dürfte nur auf die geringere Phenacetindosis zu beziehen sein.

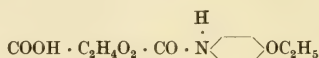
#### Phenacetinsulfosäure



#### und Phenacetincarbonsäure

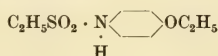


sind beide leicht löslich, aber entsprechend der auch sonst beobachteten Abschwächung der Nervenwirkungen durch Einführung der Sulfosäuregruppe<sup>1)</sup> ohne antipyretische Wirkung. Ebenso fand Aronson<sup>2)</sup> das leicht lösliche Natriumsalz der p-Äthoxytartranilsäure



bei der der Säurerest in die Amidogruppe eingeführt ist, von geringer Giftigkeit, aber auch antipyretisch unwirksam.

#### Äthylsulfon - p - Phenetidid



ist von Jodlbauer<sup>3)</sup> pharmakologisch genauer untersucht worden. Als monosubstituiertes Sulfamid verhält es sich wie eine einbasische Säure und gibt ein leicht lösliches Doppelsalz mit Natrium salicylicum. Bei subcutaner Injektion liegt die tödliche Dosis dieses Doppelsalzes für Frösche bei 0,48 g pro kg, die wirksame Dosis beginnt bei 0,24 g pro kg und führt zur Narkose und Verlangsamung der Atmung. Vollständige Reflexlosigkeit tritt erst nahe bei den letalen Gaben auf. Die tödliche Dosis für Mäuse liegt bei 0,75 g pro kg und die wirksame Dosis bei 0,2; dieselbe führt zu schwacher Narkose, während höhere Gaben neben Narkose klonische Krämpfe, Abschwächung der Atmung und endlich Atemstillstand hervorrufen. Die tödliche Dosis für Kaninchen liegt bei 1,4 g pro kg des Doppelsalzes bei subcutaner Injektion, und erst 1,3 g pro kg führt zur Narkose, die stets von starker Schädigung des Atemzentrums begleitet ist.

Bei der Einführung des Äthylsulfonphenetidids vom Magen aus zeigen Kaninchen nach 1,5 g pro kg keinerlei Symptome; nach 3,0 g pro kg kommt es zu völliger Anästhesie, die Atmung ist stark beeinflusst und kommt in der Narkose zum Stillstand; erwachen die Tiere nach 4—5stündiger Narkose, so gehen sie nachträglich an Respirationsstillstand zugrunde. Die Sektion ergibt nebenbei Entzündung des Darmes. Hunde vertragen lange Zeit 0,2 g pro kg ohne Erscheinungen. Nach 0,65 g pro kg tritt schwache Narkose auf, aber auch Erbrechen und Durchfälle. 0,8 g schädigt die Atmung bereits deutlich und liegt

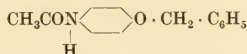
<sup>1)</sup> Vgl. P. Ehrlich, Therap. Monatshefte 1887, S. 88, sowie Aronson, Deutsche med. Wochenschr. 1891, S. 1285.

<sup>2)</sup> Aronson, a. a. O.

<sup>3)</sup> Jodlbauer, Arch. internat. de Pharmacodyn. et de Thér. 23, 3 (1913).

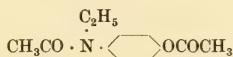
der letalen Gabe bereits nahe, ohne daß es dabei zur vollständigen Anästhesie käme. Die intravenöse Injektion des Doppelsalzes am Kaninchen zeigt die Lähmung des Atemzentrums, während der Blutdruck kaum beeinflußt wird. Eine Blutgiftigkeit der Verbindung ist nicht nachweisbar. Es tritt weder Methämoglobin auf, noch wird die Zahl der Blutkörperchen und der Hämoglobingehalt des Blutes an Kaninchen, Hunden und Hühnern herabgesetzt. Das Äthylsulfonphenetidid wirkt schwach antipyretisch; bei experimentell hervorgerufenem Fieber am Kaninchen sinkt die Körpertemperatur nach Gaben von 0,5 g pro kg nur um 1..

#### Acetylaminophenolbenzyläther



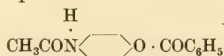
schwer spaltbares Pulver, nach dessen Eingabe der Nachweis von Aminophenol im Harn nicht gelingt<sup>1)</sup> und das dementsprechend auch nicht antipyretisch wirkt.

#### Diacetyläthylaminophenol



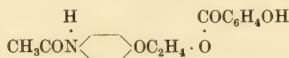
Nadeln oder Blättchen vom Schmelzpunkt 57—58., erzeugt nach Hinsberg und Treupel<sup>2)</sup> in der Gabe von 0,5 g pro kg am Hunde einen Rauschzustand, ähnlich dem von denselben Autoren<sup>3)</sup> nach Äthylphenacetin beobachteten. Die antipyretische Wirkung ist gering und unregelmäßig. Erst bei vergiftenden Gaben tritt die Indophenolreaktion im Harn auf. Auch am Menschen wirkt es wenig antipyretisch, soll aber schmerzstillende und narkotische Eigenschaften haben; die antipyretische Wirkung geht auch beim Menschen dem Auftreten der Indophenolreaktion parallel, indem wohl beide von der Geschwindigkeit der Spaltung im Einzelfalle abhängen.

#### Benzoylacetylaminophenol



Nadeln vom Schmelzpunkt 170., gleichfalls schwer löslich in Wasser. Wirkt nach denselben Autoren<sup>3)</sup> antipyretisch schwächer als Phenacetin. 0,5 g pro kg am Hunde haben keine Vergiftungserscheinungen zur Folge; es tritt auch kein Methämoglobin auf, doch gibt der Harn starke Indophenolreaktion. Die antipyretische Wirkung am Menschen erreicht erst nach 3 Stunden ihr Maximum. Alles spricht sonach für langsame Spaltung.

#### Salicylacetylaminophenol - Oxyphenacetinsalicylat



Nädelchen vom Schmelzpunkt 133., schwer löslich in Wasser. Nach Hinsberg und Treupel<sup>2)</sup> sind 0,6—1 g pro kg am Hunde ungiftig, es tritt kein Methämoglobin auf, die Indophenolreaktion im Harn ist zwar positiv, doch wirkt

<sup>1)</sup> Köhler, Inaug.-Diss. Halle 1898.

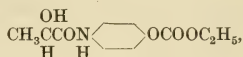
<sup>2)</sup> Hinsberg u. Treupel, Zentralbl. f. inn. Med. **1897**, 257.

<sup>3)</sup> Arch. f. exp. Pathol. u. Pharmakol. **33**, 216 (1894).



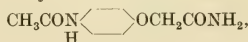
die Substanz wenig antipyretisch, was die Autoren durch relativ langsame Spaltung erklären. Bei akutem Gelenkrheumatismus erwies sich das Präparat in Gaben von 0,5 g als gut wirksam und zeigte außer Schweißbildung keinerlei Nebenwirkung.

#### Lactylaminophenolcarbonsäureester



Krystalle vom Schmelzpunkt 102°. Nach Hinsberg und Treupel<sup>1)</sup> rufen 0,5—1 g pro kg am Hunde deutliche Schläfrigkeit hervor. Sie bewirken aber auch leicht Erbrechen und Methämoglobinbildung. Die Indophenolreaktion im Harn ist positiv. Auch am Menschen wirkt es antipyretisch und antineuralgisch, doch sind nach dem Tierexperiment die toxischen Wirkungen der Gruppe stark ausgesprochen und dauern lang an. Eine eigentümliche Schwellung der Parotisdrüse wurde an Hunden beobachtet.

#### p - Acetaminophenoxyacetamid



ist von Fuchs und Koch<sup>2)</sup> im Vergleich mit Phenacetin im Tierexperiment geprüft worden. An gesunden Kaninchen in äquimolekularen Mengen bei subcutaner Injektion einer Suspension von 0,1 Phenacetin und der Lösung von 0,12 des Acetaminophenoxyacetamids in Wasser ergibt der Vergleich die stärkere antipyretische Wirkung des Phenacetins. An durch Streptokokken- und Staphylokokkeninjektionen in die Bauchhöhle fiebernd gemachten Kaninchen wirkte 0,05 bis 0,06 g pro kg in Lösung durch Schlundsonde etwa ähnlich stark temperaturherabsetzend wie 0,05 Phenacetin pro kg auf demselben Wege. Ein Kondensationsprodukt mit Chloral, das p-Acetaminophenoxyacetamidchloral wird schon durch Kochen mit Wasser in seine Komponenten gespalten und wirkt dementsprechend beim Kaninchen sowohl narkotisch als antipyretisch.

#### p - Oxyphenylurethan



ist nach von Mering<sup>3)</sup> bei Kaninchen und Hunden auch nach längerer Verabreichung unschädlich. Kaninchen vertragen 2—3 g, Hunde etwa 1/2 g pro kg ohne Erscheinungen. Die antipyretische Wirkung am Menschen war zu brüsk.

#### Acetyl-p-Oxyphenylurethan



in Wasser (1 : 1400, in kochendem Wasser 1 : 140) schwer lösliche Krystalle vom Schmelzpunkt 87°. Das unter dem Namen Neurodin eingeführte Präparat wird nach von Mering<sup>4)</sup> gleichfalls von Kaninchen in der Gabe von 3 g, von Hunden wochenlang in dieser Dosis ohne Vergiftungserscheinungen ertragen. An Menschen erwies es sich in der Gabe von 0,5 g als ein Antipyreticum von zu brüsker Wirkung, schien aber als schmerzstillendes Mittel empfehlenswert.

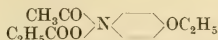
<sup>1)</sup> Hinsberg und Treupel, a. a. O.

<sup>2)</sup> Fuchs und Koch, Münch. med. Wochenschr. 1898, S. 1173.

<sup>3)</sup> von Mering, Therap. Monatshefte 1893, S. 577.

<sup>4)</sup> von Mering, a. a. O., vgl. auch Inaug.-Diss. Deutsch, Halle 1898.

## Acetyläthoxyphenylurethan



das unter dem Namen Thermodin durch v. Mering empfohlen wurde, in Wasser erst 1 : 2600 lösliche Krystalle vom Schmelzpunkt 86—88°, wird nach Schmitt (Des nouv. remèdes 1894) und Bonneville (Thèse Nancy, (1894) von Kaninchen bei 3,0 g pro kg gut vertragen. Ein Teil der schwer löslichen Substanz bleibt unsortiert und läßt sich in den Faeces nachweisen, ein anderer Anteil scheint unverändert im Harn ausgeschieden zu werden; doch tritt am Menschen 3—4 Stunden nach der Einnahme auch die Indophenolreaktion im Harn ein. Es erwies sich am Menschen in Gaben von 0,5 g als gutes Antipyreticum. Die Wirkung beginnt zwar in der ersten Stunde, erreicht aber erst nach 4 Stunden ihr Maximum und klingt sehr allmählich ab.

## Benzamid.

**Benzamid**  $\text{C}_6\text{H}_5\text{CONH}_2$ . Mol.-Gewicht 121,07. Farblose, geruchlose tafelförmige Krystalle. Schmelzp. 128° C. In kaltem Wasser wenig, in heißem leichter löslich.

Das Vergiftungsbild<sup>1)</sup> bei Kaltblütern, Vögeln, Kaninchen, Katzen, Meer-schweinchen und Hunden ist das einer zentralen Narkose. Narkotische Dosis = ca. 1 g pro Kilogramm. Tod durch Atmungslähmung. Daneben aber auch starke Beeinträchtigung des Kreislaufs: Sinken des Blutdrucks (zentrale Vasomotorenlähmung), oft Abnahme der Pulsfrequenz. Genauere Analysen des Vergiftungsbildes fehlen noch.

Die narkotische Wirkung auf Frösche hat Interesse erhalten durch die Untersuchungen von H. Meyer<sup>2)</sup>, der zeigte, daß die Schwellenwerte der narkotischen Wirkung für Kaulquappen bei verschiedenen Temperaturen dem Teilungskoeffizienten  $\frac{\text{Öl}}{\text{Wasser}}$  umgekehrt proportional gehen. Diese für die Theorie der Narkose grundlegende Tatsache geht aus folgender Tabelle<sup>3)</sup> hervor; Benzamid gehört danach zu jenen Substanzen, deren narkotische Wirkung bei steigender Temperatur sinkt, und zwar etwa parallel dem sinkenden Teilungskoeffizienten  $\frac{\text{Öl}}{\text{Wasser}}$ .

Verbindung	Schwellenwerte der narkotischen Wirkung. Wirksame Verdünnungen der Normallösungen		Teilungskoeffizient $\frac{\text{Öl}}{\text{Wasser}}$	
	bei 3° C	bei 30° C	bei 3° C	bei 30° C
Salicylamid . . . .	1 : 1300	1 : 600	2,23	1,40
Benzamid . . . . .	1 : 500	1 : 200	0,67	0,43
Monacetin . . . . .	1 : 90	1 : 70	0,093	0,066
Äthylalkohol . . . .	1 : 3	1 : 7	0,024	0,046
Chloralhydrat . . . .	1 : 50	1 : 250	0,053	0,236
Aceton . . . . .	1 : 3	1 : 7	0,140	0,195

<sup>1)</sup> Vgl. W. Gibbs u. F. T. Reichert, Engelmanns Archiv f. Physiol. (1882), Suppl. S. 273. — Nebelthau, Archiv f. experim. Pathol. u. Pharmakol. **36**, 451 (1895).

<sup>2)</sup> Hans Meyer, Archiv f. experim. Pathol. u. Pharmakol. **46**, 338 (1901). Vgl. auch Diehl, Diss. Marburg (1894).

<sup>3)</sup> Die Tabelle ist entnommen: Meyer u. Gottlieb, Die experimentelle Pharmakologie als Grundlage der Arzneibehandlung. Berlin (1914).

Das Schicksal des Benzamids im Tierkörper ist zum größeren Teil wahrscheinlich Verwandlung in Benzoessäure und Paarung mit Glykokoll zu Hippursäure<sup>1)</sup>.

Da weder Benzoessäure noch Hippursäure narkotische Wirkungen haben, da ferner die Wirkungen von Benzonitril, das auch aus Benzamid entstehen könnte, ganz andere sind, so wird man wahrscheinlich die alkoholartige Wirkung dem Benzamid als solchem zuschreiben müssen<sup>2)</sup>.

Benzamid selbst entsteht (Hund, nicht Kaninchen) umgekehrt aus Benzaldehyd in kleiner Menge (100 g : 4 g) wahrscheinlich nach vorheriger Oxydation des Benzaldehyds zu Benzoessäure. Auch nach Fütterung von benzoesaurem Ammoniak wurde Benzamid erhalten (Cohn)<sup>3)</sup>.

#### Äthyl- und Methylderivate des Benzamids.

Methylbenzamid  $C_6H_5CONHCH_3$ . Schmelzp. 78°.

Dimethylbenzamid. Schmelzp. 41—42°.

Äthylbenzamid  $C_6H_5CONHC_2H_5$ . Schmelzp. 67°.

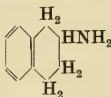
Diäthylbenzamid. Ölige Flüssigkeit.

Die narkotische Wirkung des Benzamids tritt zurück; bei genügend großen Gaben (1,5 g pro Kilogramm) vielmehr ein der Wirkung des Ammoniaks und des Strychnins vergleichbarer Symptomenkomplex (Nebelthau)<sup>2)</sup>.

**Benzamidin**  $C_6H_5C:[NH] \cdot NH_2$ . In Dosen von ca. 0,6 g pro Kilogramm für Kaninchen indifferent (Pommerrenig)<sup>4)</sup>.

### Tetrahydro- $\beta$ -naphthylamin.

ac-Tetrahydro- $\beta$ -Naphthylamin  $C_{10}H_{11}NH_2$



Von Bamberger<sup>5)</sup> dargestellt. Wasserhelle Flüssigkeit. Siedepunkt: bei 710 mm Druck: 269,5°C, bei 20 mm Hg: 140,0—140,5°C, bei 12 mm Druck 127,3—128,1°. Spez. Gewicht bei 20° 1,031. Racemisch. Von durchdringend ammoniakalischem Geruch und stark alkalischer Reaktion. Die Salze sind kristallisiert und wasserlöslich.

Lokal appliziert (2½proz. Lösung) ruft es eine gewisse Anästhesie der Haut und Schleimhäute (Cornea) hervor, in einen Bein-Lymphsack injiziert, bewirkt es Erregbarkeitsherabsetzung und Lähmung; die Muskulatur sieht glanzlos und etwas trübe aus.

Allgemeines Wirkungsbild. Frösche: Nach 15—30 mg (2½proz. Lösung subcutan) bei mittelgroßen Esculenten in 10—15 Minuten zunehmende Lähmung<sup>6)</sup>, die peripheren und zentralen Ursprungs zu sein scheint; Pupillenerweiterung. Tod nach 1—2 Stunden; die Herztätigkeit überdauert die Atmung. Herztätigkeit anfangs nur etwas verlangsamt (keine Vaguswirkung).

<sup>1)</sup> Leon v. Nencki, Archiv f. experim. Pathol. u. Pharmakol. **1**, 420 (1873).

<sup>2)</sup> Nebelthau, l. c.

<sup>3)</sup> Rudolf Cohn, Zeitschr. f. physiol. Chem. **14**, 203 (1890).

<sup>4)</sup> Ernst Pommerrenig, Beiträge z. chem. Physiol. u. Pathol. **1**, 566 (1901).

<sup>5)</sup> Bamberger u. Müller, Berichte d. Deutsch. chem. Gesellschaft **21**, 847 (1888). — Bamberger u. Kitschelt, *ibid.* **23**, 876 (1890).

<sup>6)</sup> Richard Stern, Virchows Archiv **115**, 14 (1889).



Warmblüter: Bei Kaninchen und Hund ähnliches Bild einer anfänglichen Erregung, die unter zunehmender Lähmung zum Tode führt.

Bei Kaninchen<sup>1)</sup> tritt nach 50 mg pro Kilogramm zuerst Pupillenerweiterung und Kontraktion der Ohrgefäße ein;  $\frac{1}{4}$  Stunde danach Beginn motorischer Unruhe (Trommeln mit den Hinterbeinen), starke Vermehrung der Atmung und der Herzfrequenz<sup>2)</sup>, beträchtliche Temperatursteigerung (bis 44° C). Tod unter zunehmender Schwäche nach  $1\frac{1}{2}$ —2 Stunden. Nach großen Dosen (0,2 g und mehr) Krämpfe bei großer motorischer Schwäche, keine Temperatursteigerung. Sektion: Anscheinend ohne spezifischen Befund; linker Ventrikel kontrahiert, Blutungen.

Beim Menschen bewirken 0,075—0,1 g (subcutan und innerlich) Schläfrigkeit, Schwindel, zuweilen Kopfschmerzen, Herzklopfen und Beklemmung; Pupillenerweiterung; nach 0,15—0,25 g Erbrechen und starke Störung des Allgemeinbefindens. Eine Temperatursteigerung wurde nicht beobachtet (Stern).

Im einzelnen ergab eine Analyse dieser Wirkungen folgendes:

Auge. Die Pupillenerweiterung beruht sowohl auf peripherer Reizung der sympathisch innervierten Apparate wie auch auf Erhöhung des zentralen Sympathicustonus<sup>3)</sup>; die Oculomotoriusendigungen im Sphincter wie im Akkommodationsapparat sind nicht gelähmt. Die Erweiterung der Lidspalte wie der Exophthalmus sprechen ebenfalls für Sympathicusreizung.

Nach subcutaner Injektion tritt die Pupillenwirkung bei Dosen ein, die andere Wirkungen vermissen lassen: schon bei 0,0075 g pro Kilogramm Kaninchen<sup>4)</sup>.

Blut zeigt in corpore keine Methämoglobinbildung (Stern)<sup>1)</sup>.

Kreislauf. Weniger deutlich am Kaninchen als am Hund tritt eine beträchtliche langdauernde Blutdrucksteigerung auf. Nach einer zweiten Injektion ist sie kleiner oder bleibt völlig aus (Pick<sup>5)</sup>, Jonescu<sup>6)</sup>, Cloetta und Waser<sup>7)</sup>; eine einmalige Injektion soll auch gegen die blutdrucksteigernde Wirkung von Äthyl- resp. Methylderivaten (s. diese) schützen (Cloetta). Eine Erklärung dieses merkwürdigen Verhaltens steht noch aus.

Nach mittelgroßen Dosen (2—4 mg pro Kilogramm) geht der Steigerung eine kurze Senkung voran; nach großen Dosen (über 5 mg) bleibt eine Steigerung des Blutdrucks aus (Jonescu). Das Herz bleibt dabei jedoch intakt und wird auch durch größere Dosen nicht geschädigt.

Als Ursache der Blutdrucksteigerung ist hauptsächlich eine Gefäßkontraktion zu betrachten, die namentlich die Haut- und Muskelgefäße betrifft (Stern, Jonescu); doch spielt vielleicht auch eine Verstärkung der Herzaktion eine Rolle, auf die eine Vermehrung der Pulsfrequenz (Stern) schließen läßt. Die Erregbarkeit des Vagus soll nicht sinken.

Die Gefäße werden anscheinend nicht gleichmäßig stark zur Kontraktion gebracht. Kräftig reagieren Haut und Muskelgefäße und die Gefäße des Ohres und der Niere (Stern, Jonescu); relativ schwach die des Splanchnicusgebiets (Jonescu) und des Gehirns; letztere sind am Hund etwas verengert (Wie-

<sup>1)</sup> Richard Stern, Virchows Archiv **115**, 14 (1889).

<sup>2)</sup> Fawcett u. W. H. White, Journ. of Physiol. **21**, 435 (1897).

<sup>3)</sup> Richard Stern, l. c. — Jonescu, Archiv f. experim. Pathol. u. Pharmakol. **60**, 340 (1909).

<sup>4)</sup> Richard Stern, Virchows Archiv **117**, 420 (1889).

<sup>5)</sup> Fr. Pick, Archiv f. experim. Pathol. u. Pharmakol. **42**, 431 (1899).

<sup>6)</sup> Jonescu, Archiv f. experim. Pathol. u. Pharmakol. **60**, 345 (1909).

<sup>7)</sup> Cloetta u. Waser, Archiv f. experim. Pathol. u. Pharmakol. **73**, 423 (1913).

chowski), manchmal auch erweitert (Sacharoff)<sup>1)</sup>, beim Kaninchen dagegen (wie beim Wärmestich) nur erweitert (Wiechowski)<sup>2)</sup>. Wieweit hier allerdings passive Dehnungserscheinungen im einzelnen das Bild modifizieren, ist noch nicht analysiert.

Der Angriffspunkt der Gefäßwirkung ist überall peripher, bei der Niere (Jonescu) sicher zum Teil zentraler Natur, ebensowohl bei den Ohrgefäßen des Kaninchens (Stern).

Auch auf andere glattmuskelige Organe wirkt Tetrahydro- $\beta$ -Naphthylamin im Sinne einer Sympathicusreizung: Hemmung des überlebenden Darmes (Jonescu), Reizung des *M. retractor penis* und wie oben gesagt auf die Pupille und die glatten Muskeln der Orbita. Dabei erfolgt aber gleichzeitig eine Steigerung der zentralen Vaguserregbarkeit, die am Darm z. B. die periphere Hemmungswirkung zu überdecken vermag (Jonescu).

Eine Drüsenwirkung (Speicheldrüse) ist nicht vorhanden (Jonescu), ebenso fehlt eine glykosurische Wirkung (Jonescu).

Die Wirkung des Tetrahydro- $\beta$ -Naphthylamins ist also nicht analog der des Adrenalins auf alle sympathischen Nervenendigungen gerichtet, sondern nur auf einige; eine Wirkung auf die peripheren autonomen Nerven konnte Jonescu nicht feststellen.

Wärmehaushalt<sup>3)</sup>. Die physiologisch interessanteste Wirkung ist die Erhöhung der Körpertemperatur; sie beträgt bei mittelgroßen Kaninchen nach 0,04—0,05—0,075 g (subcutan) schon in 50—80 Minuten mehr als 1° C und hält sich länger als 3—4 Stunden über der Norm. Das Maximum liegt 2—4,5° über der Norm; es scheint von der Umgebungstemperatur abhängig zu sein (Stern): bei 20—27° C (Juni, Juli) wurde durchschnittlich Temperatursteigerungen von 3—4° C, bei 12—18° C (Oktober, November) nur solche bis 2,5° C beobachtet.

Die Hyperthermie kann hier schwerlich allein durch die relativ geringe motorische Unruhe hervorgerufen worden sein; das macht sowohl ein Vergleich mit den geringen Temperatursteigerungen nach Strychnin, Pikrotoxin und andern Krampfgiften wahrscheinlich, wie auch die Beobachtung, daß durch mittlere Morphindosen zwar die Unruhe, aber nicht die Temperatursteigerung verhindert werden kann [Stern<sup>3)</sup>]. Doch ist ein Einfluß der gesteigerten Muskelaktion auf die Temperaturerhöhung wahrscheinlich nach der Beobachtung von Mutsch und Pembrey<sup>4)</sup>, wonach bei paraplegischen Tieren (Durchtrennung des Rückenmarks) die Mundtemperatur schneller stieg als die Rectaltemperatur.

Direkte calorimetrische Messungen an Kaninchen und Hunden zeigten, (mit dem methodisch allerdings nicht einwandfreien Richetschen Calorimeter), daß während der Temperatursteigerung die Wärmebildung über die Norm gesteigert und die Wärmeabgabe vermindert ist (Stern), letztere wahrscheinlich durch die Verengung der Hautgefäße.

Nach Stern soll dabei bemerkenswerter Weise während des Fiebers die Regulation des Wärmehaushalts gegenüber der Norm nicht verändert sein; die Tiere (Hunde, Kaninchen) zeigten erst Frösteln, wenn sie wesentlich unter

<sup>1)</sup> Sacharoff, Zeitschr. f. experim. Pathol. u. Pharmakol. **7**, 225 (1909).

<sup>2)</sup> Wiechowski, Archiv f. experim. Pathol. u. Pharmakol. **52**, 389 (1905).

<sup>3)</sup> Literatur vgl. bei Richard Stern, Virchows Archiv **115**, 14 (1889). — Sacharoff, Zeitschr. f. experim. Pathol. u. Therap. **7**. — Jonescu, Archiv f. experim. Pathol. u. Pharmakol. **60**, 345 (1909). — K. Feri, Arch. intern. de Pharm. et de Thér. **21**, 27 (1911).

<sup>4)</sup> N. Mutsch u. Pembrey, Journ. of Physiol. **43**, 109 (1912).

die Norm abgekühlt wurden, im Gegensatz zu septisch fiebernden Tieren, deren Wärmeregulation auf hohe Temperaturen eingestellt ist.

Stern<sup>1)</sup> schließt daraus, daß es sich bei diesem Fieber also nicht um eine Änderung der Regulation selbst, sondern um eine Erschwerung der Wärmeabgabe bei gleichzeitig gesteigerter Wärmeproduktion (trotz normalen Regulationsbestrebens) handelt, d. h. also um eine Störung des Regulationsmechanismus.

Isenschmid<sup>2)</sup> stellt an einwandfreien Versuchen bei Kaninchen fest, daß beim Tetrahydronaphthylaminfieber eine erhebliche Steigerung des Sauerstoffverbrauches und der Kohlensäureausscheidung vorliegt.

Dafür, daß die Hyperthermie nach Tetrahydro- $\beta$ -naphthylamin nicht mit der Infektionshyperthermie zu identifizieren ist, läßt sich noch weiterhin anführen, daß alle Antipyretica, die auf Kaninchen mit Colifieber prompt wirken, bei dem Fieber nach Tetrahydro- $\beta$ -naphthylamin sowohl curativ wie präventiv versagen (Feri). Untersucht wurden: Antipyrin, Chinin, Phenokoll, Thallin; auch Morphin drückt die Temperatur nicht herab (Stern<sup>1)</sup>, Feri<sup>3)</sup>, Sacharoff<sup>4)</sup>). Anderslautende Beobachtungen von Jonescu mit Morphin und Antipyrin hält Feri nicht für beweisend<sup>5)</sup>. Nach Mutsch und Pembrey<sup>6)</sup> verhindern Chloral und Chloroform den Temperaturanstieg, wie das Tetrahydro- $\beta$ -naphthylamin umgekehrt die Chloralnarkose verhindert (Airila<sup>7)</sup>).

Ob dieser von Feri gefundene Gegensatz zwischen Infektions- und Tetrahydro- $\beta$ -naphthylamin-Fieber sich auch bei stärkeren Variationen in den Dosen-graden wiederfindet, bedürfte erneuter Untersuchung.

Als Angriffsort der pyretischen Wirkung betrachtet Sacharoff<sup>8)</sup> das „Wärmezentrum“, da nach Frontalschnitt hinter der Gegend des Nucleus caudatus (Kaninchen) die Temperatursteigerung durch Tetrahydro- $\beta$ -naphthylamin ausbleibt. Doch kühlten die Tiere spontan schnell ab. Im selben Sinne deutet auch Barbour<sup>9)</sup> die Temperatursteigerung, die er nach lokaler Applikation von Tetrahydro- $\beta$ -naphthylamin auf die Gegend des „Wärmezentrams“ erhielt; allerdings war sie begleitet von Konvulsionen und Tod des Tieres; es scheint sich also doch wohl um mehr als eine lokale und spezifische Wirkung auf das Temperaturzentrum gehandelt zu haben.

Citron und Leschke<sup>10)</sup> finden nach Zerstörung des Wärmeregulationszentrums durch den Zwischenhirnstich bei Kaninchen keinerlei Temperatur erhöhende Wirkung von am normalen Tier sicher wirksamen Tetrahydro- $\beta$ -naphthylamingaben. Ihre Versuchsanordnung hat jedoch den Mangel, daß vor der Tetrahydro- $\beta$ -naphthylamininjektion bei den poikilotherm gemachten Tieren nicht durch Wärmezufuhr von außen für eine normale Anfangstemperatur des Tieres gesorgt war. Sie arbeiteten also an unterkühlten Tieren. Der von ihnen gefolgerte Schluß, daß das Tetrahydro- $\beta$ -naphthylamin lediglich auf das Wärmezentrum wirke, hat daher keine volle Beweiskraft.

<sup>1)</sup> Richard Stern, Virchows Archiv **115**, 14 (1889).

<sup>2)</sup> Isenschmid, Archiv f. experim. Pathol. u. Pharmacol. **85**, 271 (1920).

<sup>3)</sup> Feri, l. c.

<sup>4)</sup> Sacharoff, Zeitschr. f. experim. Pathol. u. Ther. **7**, 225 (1909).

<sup>5)</sup> Vgl. auch Sacharoff, Zeitschr. f. experim. Pathol. u. Ther. **7**, 240 (1909). Anm.

<sup>6)</sup> N. Mutsch u. Pembrey, Journ. of Physiol. **43**, 109 (1912).

<sup>7)</sup> Y. Airila, Arch. intern. de Pharm. et de Thé. **23**, 453 (1913).

<sup>8)</sup> Sacharoff, l. c.

<sup>9)</sup> Barbour u. Wing, Journ. of Pharm. and experim. Therap. **5**, 2 (1913).

<sup>10)</sup> Citron und Leschke, Zeitschr. f. exper. Pathol. u. Therap. **14**, 379 (1913).



Hashimoto<sup>1)</sup> (bei H. H. Meyer) führte in die beiderseitigen Wärmezentren Metallzylinder ein, die durch Zuführung von kaltem, bzw. warmem Wasser eine Abkühlung bzw. Erwärmung des Wärmezentrums ermöglichte. Während nun unvorbehandelte Kaninchen auf die lokale Abkühlung des Zentrums mit Fieber, auf die Erwärmung mit Temperaturherabsetzung reagierten, blieb bei Tieren, die nach Tetrahydro- $\beta$ -naphthylamininjektion fieberten, jede Beeinflussung der Temperatur durch Abkühlung oder Erwärmung aus. Dem daraus gezogenen Schluß ist entgegenzuhalten, daß der gleiche Effekt auch mit der ohnehin schon maximalen Inanspruchnahme der peripheren Erfolgsorgane durch das Tetrahydro- $\beta$ -naphthylamin erklärt werden kann.

Isenschmid<sup>2)</sup> konnte hingegen nachweisen, daß nach Ausschaltung des Wärmezentrums durch Abtrennung des Hirnstammes hinter dem Zwischenhirn oder Halsmarkdurchschneidung durch Tetrahydro- $\beta$ -naphthylamin eine erhebliche Temperaturerhöhung und eine starke Steigerung des Gesamtstoffwechsels hervorgerufen wird. Dadurch ist zum mindesten eine erhebliche Beteiligung der Peripherie an dem Tetrahydro- $\beta$ -naphthylaminfieber sichergestellt. Ob daneben eine Beteiligung des Wärmezentrums einhergeht, läßt sich nicht entscheiden. Isenschmid läßt es dabei dahingestellt, ob das Tetrahydro- $\beta$ -naphthylamin unmittelbar an den peripheren Erfolgsorganen der Wärmebildung angreift, oder ob es auf die endokrinen Drüsen einwirkt und in diesen ein peripher die Wärmebildung steigernder Stoff freigemacht wird.

Hier müssen auch die Versuche von Cloetta und Waser<sup>3)</sup> mit dem stärker pyretisch wirksamen Monomethylderivat des Tetrahydro- $\beta$ -naphthylamin Erwähnung finden. Sie untersuchten den Eintritt der Temperaturerhöhung an verschiedenen Körperstellen (Haut, Darm, Hirnventrikel und Vorderhirn) und fanden, daß die Temperaturerhöhung zuerst im Gebiete des Wärmezentrums erfolge. Schlüsse über die Art der pyretischen Wirkung können daraus nicht gezogen werden.

Der Eiweißstoffwechsel ist erhöht (Stern) und zwar nicht nur am Tage der Applikation, sondern am stärksten 2 Tage danach; der Abfall erfolgt langsam. Diese gedehnte Ausscheidungskurve zeigt ein wesentlich anderes Bild als nach einfacher Überhitzung (am selben Tier); zur Wirkung der erhöhten Temperatur addiert sich also noch eine spezifische Komponente (Stern)<sup>4)</sup>. Die Ausscheidung von Phosphaten wird weniger stark beeinflusst.

**d-Chlorhydrat<sup>5)</sup>** der Base: Drehung + 43,64°. Schmelzp. 238°.

**l-Chlorhydrat<sup>5)</sup>**. Drehung: — 25,03. Schmelzp. 238—240°. In der Wirkung, im Gegensatz zu den Erfahrungen bei andern Basen, untereinander und mit der racemischen Base identisch. Auch die Wirkung verschieden dissoziierender Salze erwies sich als untereinander identisch (Cloetta und Waser).

## Derivate des Tetrahydro- $\beta$ -naphthylamins.

Die Anfügung der 4 Wasserstoffatome an den N-führenden Benzolring ist toxikologisch von der größten Bedeutung; denn  $\beta$ -Naphthylamin ist erst in

<sup>1)</sup> Hashimoto, Arch. f. exper. Pathol. u. Pharmakol. **78**, 405 (1915).

<sup>2)</sup> Isenschmid, Arch. f. exper. Pathol. u. Pharmakol. **85**, 271 (1920).

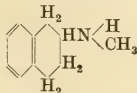
<sup>3)</sup> Cloetta und Waser, Arch. f. exper. Pathol. u. Pharmakol. **73**, 437 (1913).

<sup>4)</sup> Richard Stern, Virchows Archiv **121**, 376 (1890).

<sup>5)</sup> Etwas racemisiert. M. Cloetta u. E. Waser, Archiv f. experim. Pathol. u. Pharmakol. **73**, 398 (1913).

großen Dosen ein lähmendes Gift (1,0 g; Kaninchen) ohne die spezifischen Wirkungen des Tetrahydro- $\beta$ -naphthylamins (Stern)<sup>1)</sup>.

**Monomethyltetrahydro- $\beta$ -naphthylamin<sup>2)</sup>**

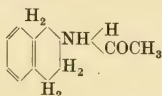


Farbloses Öl. Siedep. 139,2—139,8° (21 mm Hg). Wirkt qualitativ wie die Ausgangsbasis (mydriatisch, blutdrucksteigernd), nur quantitativ stärker und schneller pyrogen.

**Dimethyltetrahydro- $\beta$ -naphthylamin.** 0,02 g ruft bei Kaninchen Mydriasis und Gefäßkonstriktion (Ohr) hervor, aber keine Temperatursteigerung (Stern)<sup>3)</sup>.

**Monoäthyltetrahydro- $\beta$ -naphthylamin.** Qualitativ wirkend wie die Ausgangsbasis, aber giftiger (Stern<sup>1)</sup>, Cloetta und Waser), aber mit geringerem pyretischem Effekt (Cloetta und Waser)<sup>4)</sup>.

**Monoacetyltetrahydro- $\beta$ -naphthylamin<sup>4)</sup>**



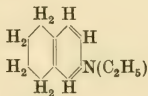
Krystallisierte Substanz. Schmelzp. 108—108,5° C. Wirkt bemerkenswerterweise gerade umgekehrt wie die Ausgangsbasis: miotisch, Senkung der Temperatur und des Blutdrucks. Weniger giftig für Warmblüter.

Ebenso wirkt auch das Formylderivat<sup>3)</sup>; Versuche mit dem Benzoylderivat<sup>4)</sup> gaben keine eindeutigen Resultate.

Bei Kombination dieser Säure- und Alkylderivate (Methylacetyl-, Methylformyl-, Äthylacetyl-Tetrahydro- $\beta$ -naphthylamin) treten je nach der Tierart verschiedene Wirkungen auf, beim Frosch leichte Miosis, beim Kaninchen Mydriasis; ebenso uneinheitlich ist auch die Wirkung auf Temperatur und Blutdruck. Cloetta und Waser führen dies Wirkungsbild darauf zurück, daß beim Kaninchen ein Teil der Säuregruppen verseift wird, so daß die Alkylbase frei wird; beim Frosch dagegen wirke die unzersetzte Gesamtsubstanz.

Erfolgte die Hydrierung am N-freien Ring, so resultierten wirkungslose Körper. Geprüft wurden (Stern)<sup>3)</sup>:

**Monoäthyl- $\beta$ -naphthylaminhydrür**



0,1 g subcutan ohne Wirkung. Lokale Reizwirkung am Auge, aber ohne Mydriasis.

<sup>1)</sup> Richard Stern, Virchows Archiv **115**, 44 (1889).

<sup>2)</sup> Isenschmid, Arch. f. exper. Pathol. u. Pharmacol. **85**, 271 (1920).

<sup>3)</sup> Richard Stern, Virchows Archiv **117**, 418 (1889).

<sup>4)</sup> Cloetta und Waser, Arch. f. exper. Pathol. u. Pharmacol. **73**, 398 (1912).

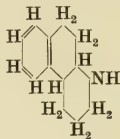
**Dihydro- $\beta$ -dimethylnaphthylamin.** 0,15 g ohne Wirkung.

Von den  $\alpha$ -Hydronaphthylaminen erwiesen sich Isotetrahydro- $\alpha$ -naphthylamin und  $\alpha$ -Amidotetrahydro- $\alpha$ -naphthol als wirkungslos (bis 0,25 g subcutan; Kaninchen). Auch Paratetrahydronaphthylendiamin zeigte keine charakteristischen Wirkungen, war aber stark toxisch (0,08 g letal für Kaninchen).

**Hydrierte Naphthochinoline** zeigen hinsichtlich ihres physiologischen Verhaltens ganz analoge Verhältnisse wie die Hydronaphthylamine.

**$\alpha$ -Oktohydronaphthochinolin** ist unwirksam; von zwei isomeren  $\beta$ -oktohydronaphthochinolinen ist nur dasjenige wirksam, bei welchem die Hydrierung des Naphthalins an dem N-führenden Ringe erfolgt ist.

**$\beta$ -Oktohydronaphthochinolin.** Schmelzp.  $91^{\circ}$ . Qualitativ ähnlich dem Tetrahydro- $\beta$ -naphthylamin wirkend, quantitativ am Frosch gleich, beim Kaninchen etwas schwächer: Mydriasis, Gefäßkonstriktion, Temperatursteigerung.





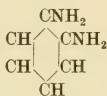
# Diamine der Benzolreihe.

Von

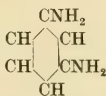
G. Joachimoglu-Berlin.

## Phenylendiamine.

Chemie. Die drei der Theorie nach denkbaren Phenylendiamine oder Diamidobenzole sind:



[1,2]-, o-Phenylendiamin



[1,3]-, m-Phenylendiamin



[1,4]-, p-Phenylendiamin

Die Phenylendiamine sind feste farblose Körper, die an der Luft bald eine braune Färbung annehmen. Als zweisäurige Basen verbinden sie sich mit zwei Molekülen einer einbasischen Säure.

o-Phenylendiamin. Blättchen oder quadratische Tafeln. Leicht löslich in heißem Wasser, schwer in kaltem; leicht in Alkohol, Äther und Chloroform Salze.  $\text{C}_6\text{H}_8\text{N}_2 \cdot 2\text{HCl}$ . Salzsaures o-Phenylendiamin. Nadeln. Leicht löslich in Wasser, schwer in Salzsäure.

$\text{C}_6\text{H}_8\text{N}_2\text{H}_2\text{SO}_4 + 1\frac{1}{2} \text{H}_2\text{O}$ . Saures schwefelsaures o-Phenylendiamin. Perlmutterglänzende Blättchen. Schwer löslich in kaltem Wasser und kaltem Alkohol, leicht in heißem Alkohol.

m-Phenylendiamin. Rhombische Krystalle, die manchmal Krystallwasser enthalten. Sehr leicht löslich in Wasser, Alkohol und Äther.

$\text{C}_6\text{H}_8\text{N}_2 \cdot 2\text{HCl}$ . Salzsaures m-Phenylendiamin. Feine Nadeln in Wasser leicht, in Alkohol weniger löslich.

p-Phenylendiamin. Tafeln oder rhombische Blättchen, leicht löslich in Alkohol und Äther, etwas weniger leicht in Wasser (nicht mehr als etwa 1%)<sup>1)</sup>. Die wäßrige Lösung reagiert alkalisch, während die Lösung des salzsauren Salzes stark sauer reagiert. Wichtig für das pharmakologische Verhalten sind nach E. Erdmann und E. Vahlen die Reaktionen, die Oxydationsmittel hervorrufen. Wird nämlich eine Lösung von p-Phenylendiamin mit kalter Permanganatlösung im Überschuß versetzt, so spaltet sich der Benzolkern auf, man erhält Kohlensäure und etwas Oxalsäure, und der größte Teil des Stickstoffs geht in Ammoniak über, während ein kleiner Teil Blausäure liefert. Wird das p-Phenylendiamin gelinder oxydiert, indem man weniger Kaliumpermanganatlösung anwendet, so bleibt der Benzolkern intakt, und man erhält einen Körper,

<sup>1)</sup> E. Erdmann und E. Vahlen, Archiv f. experim. Pathol. u. Pharmakol. **53**, 401 (1905).

der 2 Wasserstoffatome weniger enthält, als das Phenylendiamin, nämlich Chinondiimin.



Dieser Körper ist unbeständig. Er polymerisiert sich zu einem schwarz-braunen Farbstoff  $(\text{C}_6\text{H}_6\text{N}_2)_3$ , der in der chemischen Literatur den Namen „Brandowsky“sche Base führt. Durch Säuren zerfällt das Chinondiimin sehr schnell in Chinon und Ammoniak. Es ist bemerkenswert, daß nur Paradiamine bei der Oxydation Chinone liefern. Dem p-Phenylendiamin kommen die meisten pharmakologischen Wirkungen zu, während m-Phenylendiamin weniger wirksam ist und o-Phenylendiamin noch weniger.

$\text{C}_6\text{H}_8\text{N}_2 \cdot \text{HCl}$ . Salzsäures p-Phenylendiamin. Trikline Tafeln. Leicht löslich in Wasser, weniger in Alkohol. Die wäßrige Lösung reagiert stark sauer. Für pharmakologische Untersuchungen ist meistens dieses Salz benutzt worden.

**Wirkung auf Algen, Infusorien und Würmer.** Bokorny<sup>1)</sup> fand, daß in neutralisierten 0,02proz. Lösungen des o-Phenylendiamins Algen, Infusorien und Würmer innerhalb 24 Stunden absterben, während in Lösungen von p-Phenylendiamin bei der gleichen Konzentration noch nach 24 Stunden lebende Algen, Infusorien und Würmer zu finden sind. Daraus schließt Bokorny, daß das o-Phenylendiamin giftiger ist als das p-Phenylendiamin.

**Örtliche Wirkung.** Örtliche Wirkungen des Giftes sind bei Tieren nicht beobachtet worden. Matsumoto<sup>2)</sup> hat Kaninchen wiederholt 15proz. Lösung des salzsauren p-Phenylendiamins auf die Haut gepinselt. Eine Wirkung war nicht festzustellen. Beim Menschen sind dagegen wiederholt lokale Veränderungen nach epidermatischer Anwendung des genannten Salzes beschrieben worden. Verschiedene Haarfärbemittel enthalten als wirksamen Bestandteil p-Phenylendiamin. Die Eigenschaft, des p-Phenylendiamins Haare zu färben, beruht auf der oben erwähnten Oxydation desselben. Die Haare werden mit einer Lösung von p-Phenylendiamin behandelt und danach mit einem Oxydationsmittel, meistens Wasserstoffsuperoxyd, die Oxydation zu dem dunkelbraunen Farbstoff bewirkt. Bald nach der Applikation empfinden die Patienten Jucken. Es kommt zur Entwicklung eines Erythems, und es kann eine akute Dermatitis mit allen ihren Erscheinungen folgen. Ekzematöse und pustulöse Ausschläge sind sehr häufig. Solche Dermatitiden sind von Puppe<sup>3)</sup>, Pollak<sup>4)</sup>, Cathelineau<sup>5)</sup>, Laborde und Meillère<sup>6)</sup> beobachtet worden.

Bohač<sup>7)</sup> beschreibt einen Fall, bei dem auch Blasenbildung zu beobachten war.

**Resorption.** Bei Fröschen findet auch von der Haut aus eine Resorption des p-Phenylendiamins statt. Frösche, die mit Lösungen der Base bepinselt wurden, zeigten allgemeine Erscheinungen und starben sogar, wie Matsumoto

<sup>1)</sup> Bokorny, Archiv f. d. gesamte Physiologie **64**, 311 (1896).

<sup>2)</sup> H. Matsumoto, Inaug.-Diss. Würzburg 1901.

<sup>3)</sup> G. Puppe, Vierteljahrsschr. f. gerichtl. Med. u. öffentl. Sanitätswesen 3. Folge Supplement-Heft, **12**, 116 (1896).

<sup>4)</sup> E. Pollak, Wiener klin. Wochenschr. **13**. Jg., S. 713 (1900).

<sup>5)</sup> Cathelineau, La semaine médicale 1895 S. 25 und Ann. de Dermatologie et de Syphiligraphie **VI**, 24 (1895).

<sup>6)</sup> Laborde und Meillère, Compt. rend. hebdom. Soc. de Biologie **53**, 213 und 249 (1901).

<sup>7)</sup> C. Boháč, Prager med. Wochenschr. **30**. Jg., S. 389 (1905).

festgestellt hat. Bei Kaninchen war eine Resorption von der Haut aus nicht zu beobachten. Dagegen ist es beim Menschen auch zu einer Resorption bei epidermatischer Anwendung offenbar gekommen, da bei den oben erwähnten Fällen, wo das Gift zu kosmetischen Zwecken verwendet worden ist, auch allgemeine Erscheinungen, wie Erbrechen und Exophthalmus konstatiert worden sind. Dabei ist zu berücksichtigen, daß die Haut vielleicht nicht intakt gewesen ist. Bei dem Fall von Laborde und Meillère hat die betreffende Frau das Haarfärbemittel mit einer Bürste stark auf die Kopfhaut eingerieben, wodurch natürlich die Möglichkeit besteht, daß kleine Verletzungen entstehen.

**Ausscheidung.** Laborde und Meillère geben an, daß bei Hunden und auch beim Menschen der Harn nach p-Phenylendiaminzufuhr eine tiefbraune Färbung annimmt. Rehns<sup>1)</sup> ist der Ansicht, daß das Gift bei Mäusen unverändert durch die Nieren ausgeschieden wird.

**Veränderung des Phenylendiamine im Organismus.** Dubois und Vignon<sup>2)</sup>, die sich zuerst mit den Wirkungen des p-Phenylendiamins beschäftigt haben, geben schon an, daß die Gewebe der vergifteten Tiere eine tiefbraune Färbung annehmen. Diese Färbung beobachteten sie bei Hunden, denen sie subcutan m- oder p-Phenylendiamin injizierten. Matsumoto hat bei Fröschen und Mäusen mit m- und o-Phenylendiamin keine Veränderung in der Farbe der Gewebe beobachtet, wohl aber mit p-Phenylendiamin, ein Befund, der von allen Untersuchern bestätigt worden ist. Daß die braune Färbung nicht etwa von einer Veränderung des Blutfarbstoffes herrührt, geht daraus hervor, daß das Blut spektroskopisch die O-Hbfsstreifen zeigt. Wenn man nach der Sektion die Gewebe der Tiere an der Luft stehen läßt, so nimmt die Färbung zu. Es muß sich demnach um ein Oxydationsprodukt handeln. Die Gewebe der Tiere sind nicht gleichmäßig gefärbt, sondern es sind namentlich die Muskeln, die eine intensivere Färbung aufweisen, und auch unter den Muskeln sind Unterschiede zu konstatieren. So ist die Angabe von Rehns interessant, daß das Diaphragma namentlich in den zentralen Partien stärker gefärbt ist als die übrigen Muskeln. Erdmann und Vahlen sind der Ansicht, daß das p-Phenylendiamin im Organismus zu Chinondiimin oxydiert wird, eine Reaktion, die im Reagensglas sehr leicht vor sich geht. Diese Autoren haben Kaninchen und Hunden per os Chinondiimin zugeführt und gefunden, daß diese Verbindung außerordentlich starke pharmakologische Wirkungen besitzt. Namentlich wirkt das Chinondiimin sehr stark lokal reizend. Man findet bei der Sektion die Magen- und Darmschleimhaut stark geätzt. Da das Chinondiimin sich sehr leicht zersetzt, darf es erst unmittelbar vor der Applikation gelöst werden. Die starke Ätzung des Magen-Darmkanals ist nicht gleichmäßig, sondern man findet, daß die Dünndarmschleimhaut stärker affiziert ist als die Magenschleimhaut. Dies erklärt sich dadurch, daß das Chinondiimin bei der sauren Reaktion des Magens nicht existenzfähig ist. Dem gegenüber ist der Farbstoff, zu dem sich das Chinondiimin polymerisiert, eine pharmakologisch indifferente Substanz. Erdmann und Vahlen haben ihn grammweise Kaninchen per os zugeführt, ohne eine Wirkung zu beobachten. Daß das Endprodukt der Oxydation des p-Phenylendiamins unwirksam ist, haben Sartory und Rousseau<sup>3)</sup> ebenfalls konstatiert.

Auch auf andere Weise haben Erdmann und Vahlen versucht, die Wirkungen des p-Phenylendiamins zu erklären.

<sup>1)</sup> F. Rehns, Archives internat. de Pharmacodynamie et de Thérapie 8, 203 (1901).

<sup>2)</sup> R. Dubois und L. Vignon, Archives de Physiologie 2, 255, 4. Serie (1888). — Compt. rend. de l'Acad. des Sc. 107, 533 (1888).

<sup>3)</sup> A. Sartory und E. Rousseau, Bull. d. sciences pharmacol. 19, 338 und 520 (1912).



Je nach den Versuchsbedingungen liefert das p-Phenylendiamin bei der Oxydation entweder Chinondiimin oder das Oxydationsmittel greift den Benzolkern selbst an, und es entsteht Kohlensäure, Blausäure und Ammoniak. Die genannten Autoren haben versucht, Blausäure im Blut der vergifteten Tiere nachzuweisen, allein der Versuch ist in einwandfreier Weise nicht geglückt. Sie fanden auch die Ammoniakmengen im Blut vermehrt, aber auch diesen Versuchen kommt keine absolute Beweiskraft zu, weil die Ammoniakbestimmungen nicht in abgewogenen Quantitäten von Blut und Organen ausgeführt worden sind. Deshalb ist ein Vergleich mit normalen Werten nicht möglich. Es wird auch auf die Möglichkeit hingewiesen, daß bevor das p-Phenylendiamin in Ammoniak übergeht, intermediär giftige Basen entstehen können. Diese Angaben von Erdmann und Vahlen sind theoretisch sehr interessant, aber durch die vorhandenen experimentellen Ergebnisse einwandfrei nicht begründet. Es ist möglich, daß man durch das Studium der Veränderungen, die das p-Phenylendiamin extra corpus durch Tiergewebe erfährt, einen tieferen Einblick in diese Verhältnisse gewinnen wird. Daß solche Veränderungen auch extra corpus zustande kommen, geht aus den Untersuchungen von Batelli und Stern<sup>1)</sup> hervor. Diese Autoren konnten zeigen, daß fast alle Gewebe der höheren Tiere die Fähigkeit haben, das p-Phenylendiamin unter Aufnahme molekularen Sauerstoffs zu oxydieren. Die Oxydationskraft des Gehirns, Herzens, der Muskeln, der Nieren und der Leber sind ziemlich stark, während Pankreas, Milz und Lunge ein schwächeres Oxydationsvermögen besitzen. Blut oxydiert ziemlich stark, Blutserum fast garnicht. Wird Blut mit Mineralsäure behandelt, oder auf Siedetemperatur erhitzt, so gehen die oxydativen Eigenschaften nicht völlig verloren.

**Allgemeines Wirkungsbild.** 1. Frösche. Durch Injektion von 0,01—0,02 g des salzsauren p-Phenylendiamins in einen Lymphsack werden die Tiere bald apathisch. Sie reagieren nicht auf äußere Reize, es treten Paresen und Lähmungen der Extremitäten ein; dabei werden die hinteren Extremitäten früher gelähmt als die vorderen. Nach 2—6 Stunden sind die Tiere tot. Zuweilen beobachtet man vor dem Tode tonische Krämpfe. Die Lymphsäcke sind mit großen Mengen klarer Flüssigkeit gefüllt. Bei der Sektion fällt eine Blaufärbung der Muskeln auf. In der Leber und der Milz findet man Pigmentablagerungen.

Nach neueren Versuchen Meissners<sup>2)</sup> rufen Dosen von 0,25—0,6 mg pro g Frosch zunächst keine Erscheinungen hervor. Nach 20—30 Minuten sind die Tiere wie narkotisiert. Dann wird an einer Muskelgruppe oft in der Nähe der Injektionsstelle fibrilläres und stoßweises Zucken beobachtet, das sich bald weiter verbreitet und schließlich sich über die ganze quergestreifte Muskulatur ausdehnt. In diesem Stadium vertragen die Tiere Rückenlage. 1—1½ Stunden nach der Applikation tritt allmählich Streckung der bis dahin gebeugt gehaltenen Gelenke auf. Die Muskulatur wird härter und erstarrt völlig; zuerst an einer, schließlich an allen Extremitäten. Wahrscheinlich ist die Wirkung auf das im Organismus aus p-Phenylendiamin durch Oxydation entstehende Chinondiimin zurückzuführen. Wird der Ischiadicus durchgeschnitten, so tritt an der betreffenden Extremität die Starre und Steifigkeit schneller ein als an den übrigen. Nach Meissner folgt der Durchschneidung des Ischiadicus eine Hyperämie, wodurch das p-Phenylendiamin leichter oxydiert wird. Der Angriffspunkt des Giftes ist in der Peripherie zu suchen und

<sup>1)</sup> F. Batelli und L. Stern, *Biochem. Zeitschr.* **46**, 317 und 343 (1912).

<sup>2)</sup> R. Meissner, *Archiv f. exper. Path. u. Pharmacol.* **84**, 181 (1918).

greift noch peripherer an als Curare. Das isolierte Froschherz in der Straub-schen Versuchsanordnung wird nach Meissner durch p-Phenylendiamin nicht beeinflusst. Am Gefäßpräparat nach Laewen-Trendelburg wurde eine Kontraktion der Gefäße konstatiert.

o- und m-Phenylendiamin wirken sehr schwach. Matsumoto hat nur Dyspnoe konstatiert.

Die Ungiftigkeit des o- und m-Phenylendiamins bei Fröschen hat auch Meissner bestätigt.

2. Mäuse. Bei subcutaner Injektion von 0,05 g treten ebenfalls Paresen auf und der Tod tritt innerhalb einer Stunde ein, nachdem heftige Krämpfe vorausgegangen sind.

3. Kaninchen. Nach subcutaner Injektion von 0,02 g pro Kilo tritt bald Speichelfluß ein, die Zunge schwillt an, und es entwickelt sich ein Ödem des oberen Teils des Halses und des Gesichts, Krämpfe treten auf und starke Temperaturabnahme. Zuweilen beobachtet man Exophthalmus, der Bulbus fühlt sich hart an, die Lider werden ödematös. Das Ödem des Pharynx und die Anschwellung der Zunge erschweren die Atmung, und es entwickelt sich Atemnot. Das Ödem tritt unabhängig von der Injektionsstelle immer am Gesicht und am Halse auf. Zum Schluß kommen tonische Krämpfe und die Atmung steht still. Bei intravenöser Injektion ist das Ödem nicht so ausgesprochen, aber die Tiere bekommen ebenfalls Lähmungen der Extremitäten, Krämpfe und sterben im Koma.

Zahlreiche Versuche zur Aufklärung der Bildungsweise des Ödems hat Meissner ausgeführt. Die Bestimmung des Fibrins im Blute zeigte, daß der Fibrinogengehalt des Blutes und der Ödemflüssigkeit nach der Vergiftung von Kaninchen mit p-Phenylendiamin etwas steigt. Subcutan einverleibtes Jod geht in die Ödemflüssigkeit über. Die Bildung des Ödems wird durch subcutane Injektion einer 10proz. Natriumferriocyanidlösung, also durch Oxydation, etwas gehemmt; dabei starben die Tiere früh. Das Ödem wird vollkommen unterdrückt durch subcutane Injektion einer 10proz. Calciumchloridlösung. Die Tiere bleiben 24 Stunden lang nach der Applikation des p-Phenylendiamins am Leben. Reduktionsmittel, wie Natriumhypophosphit, Traubenzucker, Natriumferrocyanid beeinflussen die Vergiftungen nicht. Degeneration des Sympathicus führt zu keinem Resultat. Nach Absterben des Nervus lingualis tritt keine Zungenschwellung der vergifteten Tiere auf, während sie nach Degeneration der Nervi hypoglossi und glossopharyngei stets beobachtet wird. Im Gegensatz zu Matsumoto fand Meissner, daß durch wiederholte subcutane Injektion von 0,02 g Atropin das p-Phenylendiamin sich vollständig entgiften läßt. Der Blutdruck wird bei Kaninchen nach Injektion von 0,5 bis 1 cem einer 2proz. Lösung kaum beeinflusst, während die Atmung gesteigert wird.

m-Phenylendiamin ruft nach Meissner<sup>1)</sup> weder Kopf- noch Halsödeme hervor. Nach Boye<sup>2)</sup>, der das m-Phenylendiamin in Dosen von 0,1 g mehrmals täglich gegen Durchfall empfohlen hat, wirkt diese Substanz in Mengen von 1 g subcutan Kaninchen appliziert, letal. o-Phenylendiamin ruft nach Meissner nur bei Katzen Ödeme hervor, während m-Phenylendiamin Ascites hervorruft.

4. Hunde. Die Symptome sind im großen und ganzen dieselben wie bei Kaninchen. Die Tiere werden zunächst unruhig, es tritt starkes Erbrechen auf,

<sup>1)</sup> R. Meissner, *Biochem. Zeitschrift* **93**, 149 (1919).

<sup>2)</sup> B. Boye, *Zentrbl. f. innere Medizin*. 26. Jg. 113 (1905).

Diarrhöe, Speichelfluß, der Gang wird unsicher, die Atmung verlangsamt, es treten sehr starke Krämpfe auf, und in einem solchen Krampfanfall tritt der Tod ein.

m-Phenylendiamin ruft in Dosen von 0,1 g pro Kilo Tier, wie Dubois und Vignon festgestellt haben, eine sehr intensive Schleimabsonderung aus den Luftwegen hervor. Die Tiere sterben ebenfalls wie bei p-Phenylendiamin im tiefen Koma.

5. Mensch. Letale Vergiftungen sind beim Menschen nicht beobachtet worden. In den obenerwähnten, durch kosmetische Mittel hervorgerufenen Vergiftungen waren, abgesehen von örtlichen Erscheinungen, zuweilen auch allgemeine Wirkungen zu beobachten. Laborde und Meillère erwähnen, daß Erbrechen eintrat, und auch der charakteristische Exophthalmus ist von Pollak beobachtet worden. v. Criegern<sup>1)</sup> hat bei Arbeitern, die mit dem Färben von Rauchwaren mittels p-Phenylendiaminlösungen beschäftigt waren, Zustände beschrieben, die an Atshma bronchiale erinnern.

**Wirkung auf das Auge.** Eigentümlich sind die Wirkungen des p-Phenylendiamin auf das Auge. Wie oben erwähnt, beobachtet man nach subcutaner Injektion bei Hunden und auch manchmal bei Kaninchen Chemosis, Protrusio bulbi und Steigerung des intraokularen Druckes. Grunert<sup>2)</sup> hat die Erscheinungen am Auge näher untersucht. Die Sektion der Augenhöhlen ergibt ein starkes Ödem des Orbitalgewebes und eine braune bis tiefschwarze Färbung der Tränen- und Nickhautdrüsen. Dieses starke Ödem erklärt auch die Steigerung des intraokularen Druckes und den Exophthalmus.

**Wirkung auf das Blut.** Puppe<sup>3)</sup> beobachtete, daß p-Phenylendiamin die Eigenschaft hat, Hämoglobin in saures Hämatin umzuwandeln. Kobert<sup>4)</sup>, Kunkel<sup>5)</sup> und später E. Erdmann und E. Vahlen haben darauf hingewiesen, daß diese Umwandlung nicht dem p-Phenylendiamin zuzuschreiben ist, sondern es sich um eine gewöhnliche Säurewirkung handelt. Tatsächlich tritt sie nur ein, wenn man Lösungen des salzsauren Salzes anwendet. Neutralisiert man mit Natriumkarbonat, so bekommt man kein saures Hämatin, sondern Methämoglobin. Diese Umwandlung tritt allerdings nur im Reagensglas auf, im Körper ist niemals Methämoglobinbildung beobachtet worden. Nach Kobert sind alle drei Isomeren imstande, Hämoglobin in Methämoglobin umzuwandeln, und er schlägt vor, diese Körper als an der Grenze der Blutgifte stehend anzusehen, Kunkel und Matsumoto beobachteten ebenfalls nur extra corpus Methämoglobinbildung. Erdmann und Vahlen haben bei Anwendung reiner wäßriger p-Phenylendiaminlösung keine Veränderung der Farbe des Blutes feststellen können. Das Spektrum zeigt erst nach der Neutralisation durch Essigsäure die Absorptionsstreifen des Methämoglobins. Aus diesem Grunde, und weil im Organismus niemals Methämoglobinbildung beobachtet worden ist, sind diese Autoren der Ansicht, daß das p-Phenylendiamin nicht zu den Blutgiften zu rechnen ist.

**Dosen.** Genauere Bestimmungen der letalen Dosen bei verschiedenen Tierarten verdanken wir Matsumoto.

<sup>1)</sup> von Criegern, Verhandl. d. XX. Kongreß f. innere Medizin 1902, S. 457.

<sup>2)</sup> K. Grunert, Versammlung der ophthalmologischen Gesellschaft, Heidelberg 1903, Wiesbaden 1904.

<sup>3)</sup> G. Puppe, Vierteljahrsschr. f. gerichtl. Med. u. öffentl. Sanitätswesen, 12, 116, 3. Folge Supplement-Heft (1896).

<sup>4)</sup> R. Kobert, Lehrb. der Intoxikationen 2, 653 und 786 (1906).

<sup>5)</sup> A. J. Kunkel, Handbuch der Toxikologie S. 616 (1901).



Frösche (40—60 g) 0,01—0,02 g p-Phenylendiaminhydrochlorid,  
 Weiße Mäuse 0,05 g (subcutan) p-Phenylendiaminhydrochlorid,  
 Kaninchen 0,02 g (subcutan) pro Kilo Körpergewicht p-Phenylendiaminhydrochlorid,  
 Hunde 0,01 g (subcutan) pro Kilo Körpergewicht p-Phenylendiaminhydrochlorid.

### Alkylderivate des p-Phenylendiamins.

Von den zahlreichen Verbindungen dieser Reihe sind einige auch zu pharmakologischen Untersuchungen herangezogen worden. Wurster<sup>1)</sup> hat methylierte p-Phenylendiamine benutzt, um in den Geweben Sauerstoff nachzuweisen. Durch aktiven Sauerstoff gehen diese Verbindungen in intensiv gefärbte Körper über. Sie werden sonst weder durch Säure noch Alkalien, auch nicht durch Reduktionsmittel verändert. Wird eine mit Tetramethyl-Phenylendiaminlösung getränktes Papier mit Wasser befeuchtet auf die Haut gebracht, so färbt sich dasselbe tiefblauviolett. Die Färbung bleibt mehrere Stunden lang bestehen. Auch andere Gewebe oxydieren das Tetramethyl- und auch das Dimethyl-p-Phenylendiamin. Diese Färbung soll nach Wurster durch im Körper vorhandenes Wasserstoffsuperoxyd bedingt sein. Spitzer<sup>2)</sup> ist zu anderen Resultaten gekommen. Meissner<sup>3)</sup> beschäftigte sich speziell mit der Frage, ob bei Kaninchen durch methylierte p-Phenylendiamine, die beim p-Phenylendiamin beobachteten Ödeme hervorgerufen werden können. Bei subcutaner Injektion von 0,25 g Dimethyl-p-Phenylendiamin oder 0,7 g per os und auch durch Tetramethyl-p-Phenylendiamin konnten typische Ödeme bei Kaninchen nicht beobachtet werden, während das Diäthyl-p-Phenylendiamin dieselben Erscheinungen hervorrief wie das p-Phenylendiamin.

Meißner hat weitere Versuche ausgeführt an Fröschen und Katzen mit Triaminobenzol, Triaminotoluol und Triaminophenol. Welcher der zahlreichen Isomeren dieser Verbindungen zu diesen Versuchen herangezogen wurde, ist aus den Angaben Meissners nicht ersichtlich. Bemerkenswert ist, daß diese Verbindungen keine Ödeme hervorrufen und bei Katzen zu Methämoglobinurie führen.

### Toluylendiamin.

Von den Triderivaten des Benzols, können bei Gleichheit zwei Substituenten sechs Isomeren auftreten. Es existieren tatsächlich 6 Diamidotoluole oder Toluylendiamine:

1. [1CH<sub>3</sub>, 2, 3]-Toluylendiamin,
2. [1CH<sub>3</sub>, 2, 4]-Toluylendiamin,
3. [1CH<sub>3</sub>, 2, 4]-Toluylendiamin,
4. [1CH<sub>3</sub>, 2, 6]-Toluylendiamin,
5. [1CH<sub>3</sub>, 3, 5]-Toluylendiamin,
6. [1CH<sub>3</sub>, 2, 5]-Toluylendiamin.

Von diesen sechs Isomeren ist für pharmakologische Untersuchungen 1, 2, 4-Toluylendiamin<sup>4)</sup> verwendet worden.

<sup>1)</sup> C. Wurster, Archiv f. Anat. u. Physiologie, Physiol. Abteilung. Jg. 1887, 179.

<sup>2)</sup> W. Spitzer, Archiv. f. d. gesamte Physiologie **60**, 321 (1895).

<sup>3)</sup> R. Meissner, Biochem. Zeitschrift **93**, 149 (1919).

<sup>4)</sup> Es wird leider von den verschiedenen Autoren nicht immer ausdrücklich angegeben, daß 1, 2, 4-Toluylendiamin verwendet worden ist. Wie wenig überhaupt einige Forscher mit der Chemie dieser Substanz vertraut sind, zeigt eine Angabe von A. Daumann und

1, 2, 4-Toluylendiamin. Lange Nadeln oder rhombische Prismen, leicht löslich in Alkohol, Äther und heißem Wasser, schwer in kaltem Wasser. Die wäßrige Lösung, sowie auch die Substanz selbst nehmen an der Luft eine dunkle Färbung an. Kristallisiert man sie unter Anwendung von Tierkohle um, so erhält man ein fast farbloses Präparat. Einige widersprechende Angaben über die Wirkung des Toluylendiamins sind vielleicht darauf zurückzuführen, daß die untersuchten Präparate nicht denselben Reinheitsgrad aufgewiesen haben.

Salze.  $C_7H_{10}N_2$ , 2 HCl. Salzsäures 1, 2, 4,-Toluylendiamin. Leicht löslich in Wasser.

**Örtliche Wirkung.** Stadelmann<sup>1)</sup> erwähnt ausdrücklich, daß dem Toluylendiamin irgendwelche lokale Wirkungen nicht zukommen. Es kann deshalb dem tierischen Körper sowohl per os wie auch subcutan oder intravenös mit demselben Erfolg beigebracht werden.

**Ausscheidung.** Der Urin der Tiere, denen Toluylendiamin zugeführt worden ist, nimmt eine dunkle Färbung an, die die meisten Forscher auf den Farbstoff zurückführen, der unter dem Einfluß von Licht und Luft aus dem Toluylendiamin entsteht. Biondi<sup>2)</sup> erwähnt, daß, wenn man absolut entfärbtes Toluylendiamin anwendet, die Färbung des Urins vollkommen ausbleibt.

#### **Allgemeines Wirkungsbild. Hunde.**

Schmiedeberg hat zuerst die Beobachtung gemacht, daß Toluylendiamin bei Hunden Ikterus hervorruft. Auf seine Veranlassung hat Stadelmann<sup>3)</sup> sich mit dieser Substanz näher beschäftigt und eine Reihe von Arbeiten über den Gegenstand veröffentlicht. Toluylendiamin, in Dosen von 0,01 g pro kg per os Hunden wiederholt beigebracht, ruft am dritten bis vierten Tag allgemeinen Ikterus hervor. Bei subcutaner oder intravenöser Applikation genügen noch kleinere Dosen. Der Appetit liegt darnieder, der Stuhl ist dünnflüssig, dunkelgallig gefärbt. Es tritt starkes Erbrechen auf. Der Urin enthält, abgesehen von dem oben erwähnten braunem Farbstoff, der aus dem Toluylendiamin stammt, reichliche Mengen von Gallenfarbstoff. Da der Ikterus auch bei Gallenfistelhunden auftritt, so kann es sich nicht um einen Ikterus catarrhalis handeln, sondern um einen echten Resorptionsikterus. Im Urin treten schon 24 Stunden nach der Applikation Gallensäuren auf. Zuweilen enthält er Hämoglobin, Blutkörperchen oder auch Eiweiß. Die Gallensekretion weist erhebliche Abnormitäten auf. Stadelmann unterscheidet zwei Stadien. Im ersten Stadium, ca. 2 Stunden nach der subcutanen Injektion, ist die Gallenmenge und besonders die Gallenfarbstoffbildung bedeutend erhöht. Im zweiten Stadium, das ca. 14 Stunden nach der Injektion beginnt, erhält man aus der Gallenfistel ein zähes, trübes, schleimiges Sekret, das nicht als Galle, sondern als Sekretionsprodukt der Gallenblase und der großen Gallengänge anzusehen ist.

**Chronische Vergiftung.** Wird Hunden das Toluylendiamin lange Zeit beigebracht, so dauert der Ikterus ebenfalls lange. Stadelmann hat einem Hund von 5 kg mehr als einen Monat lang täglich 0,2—0,3 Toluylendiamin per os gegeben. Der Ikterus war ein konstantes Symptom. Das Tier kam von Tag zu Tag herunter. Der Urin enthielt große Mengen Gallenfarbstoff. Bei chro-

A. Pappenheim (Folia Haematologica 18, 413 [1914]), wonach von Toluylendiamin nur drei isomere Verbindungen existieren. Es wird auch eine Konstitutionsformel von 1, 2, 4-Toluylendiamin wiedergegeben, die ganz unmöglich ist.

<sup>1)</sup> E. Stadelmann, Archiv f. experim. Pathol. u. Pharmakol. 14, 231 und 423 (1881).

<sup>2)</sup> C. Biondi, Zieglers Beiträge z. allg. Path. u. pathol. Anat. 18, 174 (1895).

<sup>3)</sup> Stadelmann, Archiv f. experim. Pathol. u. Pharmakol. 16, 118 (1883); 23, 427 (1887); außerdem: Der Ikterus und seine verschiedenen Formen, Stuttgart 1891.

nischer Vergiftung tritt infolge der Anämie Vertettung der Leber und der Nieren ein. Afanassiew<sup>1)</sup> hat bei chronischer Vergiftung ebenfalls Verfettung der Leber beobachtet, außerdem Rundzelleninfiltration um die Vena centralis und interstitielle Wucherungen, die von Stadelmann nicht als Folge der Vergiftung angesehen werden. Jastrowitz<sup>2)</sup> fand in einigen Fällen chronischer Vergiftung eine absolute und relative Abnahme der Phosphatide der Leber. Der Cholesteringehalt der Leber und der Niere war dagegen erhöht.

Selten kommt bei Hunden Hämoglobinurie vor. Ein Symptom, das bei Katzen ebenso konstant ist, wie der Ikterus bei Hunden.

Katzen. Dosen von 0,1 Toluylendiamin, mittelgroßen Tieren beigebracht, rufen keinen Ikterus, sondern eine gewaltige Hämoglobinurie hervor. Die Menge des Hämoglobins kann so groß sein, daß Stadelmann manchmal das Verbluten der Tiere befürchtete. Im Urin finden sich auch mehr oder weniger veränderte Blutkörperchen, so daß die Hämoglobinurie eine nicht ganz reine ist. Zylinder und Epithelien finden sich nicht. Selten tritt auch bei Katzen Ikterus auf, der aber ganz zurücktritt und an den Skleren wenig deutlich ist. Es gelingt nicht, im Harn Gallensäuren nachzuweisen.

Kaninchen. Kaninchen vertragen viel größere Mengen Toluylendiamin. Ikterische Verfärbungen der Skleren sind undeutlich, trotzdem nimmt Stadelmann auf Grund der ikterischen Verfärbung der inneren Organe, die er bei der Sektion beobachtet hat, auch bei Kaninchen Ikterus an. Gallensäuren konnte Stadelmann im Urin nur in einem Fall nachweisen. Der Nachweis von Bilirubin gelang nicht. Dabei sieht der Harn dunkelbraun, zuweilen grün aus.

**Wirkung auf des Blut.** Die Grundwirkung des Toluylendiamins richtet sich offenbar gegen das Blut. Afanassiew<sup>3)</sup> hat zuerst gezeigt, daß das Toluylendiamin die roten Blutkörperchen in erheblichem Maße angreift. Untersucht man das Blut von mit Toluylendiamin vergifteten Hunden, so beobachtet man, daß die roten Blutkörperchen etwas blasser sind als normal. An ihren Rändern finden sich Abschnürungen von kleinen Tröpfchen oder Körnchen, an anderen hat sich das Hämoglobin in Form eines Streifens in der Mitte angesammelt oder sie sind ganz entfärbt und stellen nur Stromata vor. Diese Blutveränderung ist in der Milz früher zu beobachten als in den Blutgefäßen. Die Befunde Afanassiews sind später von Stadelmann in vollem Maße bestätigt worden. Eingehend haben ebenfalls Schwalbe und Solley<sup>4)</sup> die Veränderung der Erythrocyten beschrieben und darauf hingewiesen, daß sie den Veränderungen gleichen, die bei der Gerinnung des Blutes zu beobachten sind.

Die Auflösung der roten Blutkörperchen kann sehr erheblich sein, wie aus der Abnahme der Zahl derselben hervorgeht, die Biondi, Bernhardt<sup>5)</sup> und Stouffs<sup>6)</sup> durch exakte Blutkörperchenzählungen festgestellt haben. Bernhardt gibt an, daß bei subcutaner Applikation von 3—4 g Toluylendiamin in mehreren Dosen bei einem Hund die Zahl der Blutkörperchen um 2—2<sup>1</sup>/<sub>2</sub> Millionen abnahm. Bei Applikation per os ist die Abnahme noch größer. Der Hämoglobingehalt des Blutes nahm ebenfalls um 30% ab.

<sup>1)</sup> H. Afanassiew, Virchows Archiv **98**, 476 (1884).

<sup>2)</sup> H. Jastrowitz, Zeitschr. f. experim. Pathol. u. Ther. **15**, 156 und 268 (1914).

<sup>3)</sup> M. Afanassiew, Zeitschr. f. klin. Medizin **6**, 281 (1883), und Pflügers Archiv **30**, 424 (1883).

<sup>4)</sup> E. Schwalbe und J. B. Solley, Virchows Archiv **168**, 339 (1902).

<sup>5)</sup> L. Bernhardt, Inaug.-Diss. Gießen 1896.

<sup>6)</sup> Stouffs, Archives internationales de Pharmacodynamie et de Thérapie **22**, 292 (1912).



Diese Tatsachen erklären vielleicht ältere Befunde von H. Meyer<sup>1)</sup> und Feitelberg<sup>2)</sup>. Sie fanden, daß Toluylendiamin bei Katzen den Sauerstoff- und Kohlensäuregehalt bzw. die Alkaleszenz des Blutes herabsetzt, während bei Kaninchen keine Veränderung in der Zusammensetzung der Blutgase zu konstatieren war. Es ist ja schon aus den Untersuchungen Stadelmanns bekannt, daß Kaninchen gegen Toluylendiamin resistenter sind als Katzen.

Bei Kaninchen ist auch keine Abnahme der Zahl der Erythrocyten zu finden, sondern eine Vermehrung, wie Hertz und Erlich<sup>3)</sup> gefunden haben.

Eine Folge der Zerstörung der roten Blutkörperchen ist das Auftreten von eisenhaltigem Pigment (Hämosiderin), das Engel und Kiener<sup>4)</sup> und Biondi näher beschrieben haben. Es findet sich in den Leberzellen in Form freier Schollen oder Körnchen, die in Leukocyten eingeschlossen sind. Die Milz enthält größere Mengen Pigment als die Leber. In der Milz findet es sich in der Nähe der Malpighischen Körperchen. Lymphdrüsen und Knochenmark enthalten ebenfalls Hämosiderin. Diese Pigmentablagerungen, die auch Tirmann<sup>5)</sup> beobachtet hat, sind namentlich bei Hunden zu bemerken, bei Katzen sind sie unbedeutend. Noël-Paton<sup>6)</sup> hat beobachtet, daß die Zerstörung der roten Blutkörperchen eine Vermehrung der Harnstoffausscheidung hervorruft.

Obwohl das Toluylendiamin das Blut in vivo zerstört, ist die Frage der Wirkung desselben auf das Blut extra corpus von verschiedenen Forschern verschieden beantwortet worden. Afanassiew ist der Ansicht, daß Toluylendiamin auch im Reagensglas die roten Blutkörperchen auflöst. Es ist aber zu berücksichtigen, daß er mit ziemlich konzentrierten Lösungen von Toluylendiamin gearbeitet hat und eine Kochsalzlösung verwendete, die nicht ganz isotonisch gewesen ist, nämlich 0,6%. Mohrberg<sup>7)</sup> fand, daß rote Blutkörperchen im Reagensglas innerhalb 18 Stunden bei ziemlich starker Konzentration des Toluylendiamins (1 : 700) nur in Spuren aufgelöst waren. Er beobachtete in den unveränderten Blutkörperchen Methämoglobinbildung, wodurch diese braun gefärbt wurden. Lapique und Vast<sup>8)</sup> haben im Blutplasma wenig freies Hämoglobin gefunden, eine Tatsache, die sie dazu geführt hat, die Resistenz der roten Blutkörperchen zu prüfen. Tatsächlich war diese gegenüber hypotonischen Kochsalzlösungen erheblich vermindert. Sie fanden ebenfalls Methämoglobinbildung. Gilbert und Chabrol<sup>9)</sup> sind der Ansicht, daß das Vorhandensein von Gallenbestandteilen im Blute mit der Resistenzverminderung der Erythrocyten in ursächlichem Zusammenhang steht. Gilbert, Chabrol und Bénard<sup>10)</sup> fanden eine Resistenzverminderung der Erythrocyten gegenüber Milzextrakt.

<sup>1)</sup> H. Meyer, Archiv f. experim. Pathol. u. Pharmakol. **17**, 326 (1883).

<sup>2)</sup> J. Feitelberg, Inaug.-Diss. Dorpat 1883.

<sup>3)</sup> E. Hertz und Frl. M. Erlich, Gaz. lekarska 1913 Nr. 42, zit. nach Zentralbl. f. Biochemie und Biophysik **16**, 120 (1913/14).

<sup>4)</sup> Engel und Kiener, Compt. rend. de l'Acad. des Sc. **105**, 465 (1887.)

<sup>5)</sup> J. Tirmann, Görbersdorfer Veröff. hersgbn. von R. Kobert **2**, 153 (1898), zit. nach R. Kobert, Lehrb. d. Intoxikationen **2**, 786, Stuttgart 1906.

<sup>6)</sup> D. Noël-Paton, The Journal of Anatomy and Physiology **20**, 662 (1886).

<sup>7)</sup> C. Mohrberg, Dorpater Arbeiten **8**, 46 (1892).

<sup>8)</sup> L. Lapique und A. Vast, Compt. rend. de l'Acad. des Sc. **128**, 1244 (1899).

<sup>9)</sup> A. Gilbert und E. Chabrol, Compt. rend. de la Soc. de Biol. **68**, 836 (1910).

<sup>10)</sup> A. Gilbert, E. Chabrol und H. Bénard, Compt. rend. de la Soc. de Biol. **71**, 689 (1911).

Banti<sup>1)</sup>, Joannovics<sup>2)</sup>, Pugliese und Luzzati<sup>3)</sup>, Hunter<sup>4)</sup>, Biondi<sup>5)</sup> und Stouffs<sup>6)</sup> geben an, daß Tieren, denen die Milz entfernt worden ist, erhebliche Mengen von Toluylendiamin vertragen bzw. die Dosen, die Ikterus oder Hämolyse hervorrufen, viel größer sind, als bei normalen Tieren.

Rotberger und Winterberg<sup>5)</sup> haben ebenfalls dasselbe für Hunde ohne Leberkreislauf (Ecksche Fistel) gezeigt. Joannovics und Pick<sup>6)</sup> leugnen die hämolytische Wirkung des Toluylendiamins *in vitro*; auch nicht in Gegenwart von frischem Organbrei haben sie eine Hämolyse beobachten können. Sie haben aus der nicht verfetteten Leber von Tieren, die akut mit Toluylendiamin vergiftet worden sind, ein Hämolysin erhalten, das in Äthyl-, Methylalkohol, Äther und Azeton löslich und hitzebeständig ist. Bei subakuter und chronischer Vergiftung ist die Menge dieses Hämolysins gering, da ein Teil von den roten Blutkörperchen gebunden zu deren Zerstörung geführt hat. Verfettete Lebern infolge chronischer Vergiftung enthalten ebenfalls ein Hämolysin, das viel weniger wirksam ist, und das sie als mit jenen Substanzen identisch betrachten, die bei der Organanalyse entstehen und hauptsächlich aus höheren und niederen Fettsäuren zusammengesetzt sind. Maidorn<sup>7)</sup> hat diesen Befund ebenfalls erhoben. Nach Gilbert und Chabrol<sup>8)</sup> enthält namentlich die Milz und das Knochenmark hämolytische Substanzen. Dagegen kommt nach Netoušek<sup>9)</sup> dem Milzextrakt von Kaninchen, die mit Toluylendiamin vergiftet worden sind, keine hämolytische Wirkung zu.

Es geht aus diesen Untersuchungen hervor, daß die hämolytischen Organe bei der Hämolyse aller Wahrscheinlichkeit nach eine bedeutende Rolle spielen. In schroffem Gegensatz dazu stehen die Angaben von Parisot<sup>10)</sup>, der auf folgende Weise die hämolytische Wirkung des Toluylendiamins unter Ausschaltung der Milz und der Leber demonstrieren wollte. Nachdem er die Aorta und Vena cava in der Höhe der Teilung der Arteriae iliacae unterbunden hatte, injizierte er in die eine Femoralis Toluylendiamin. Nach einigen Stunden verglich er das Blut der einen Femoralis mit dem Blut der zur Kontrolle dienenden anderen und fand, daß dort, wo das Toluylendiamin injiziert war, das Blutplasma erhebliche Mengen von Hämoglobin enthielt.

Es ist deshalb aus den vorliegenden Untersuchungen nicht zu entscheiden, ob das Toluylendiamin direkt auf die roten Blutkörperchen hämolytisch wirkt, oder ob die Hämolyse durch Vermittlung von Milz, Leber und Knochenmark zustande kommt.

Kunkel<sup>11)</sup> ist der Ansicht, daß ein Umwandlungsprodukt des Toluylendiamins, welches im Körper, vielleicht durch Oxydation entsteht, die Zerstörung der Erythrocyten bewirkt.

<sup>1)</sup> Banti, *Gaz. degli ospedali e delle cliniche* **16** (1895), zit. nach Stouffs a. a. O.

<sup>2)</sup> G. Joannovics, *Mémoire couron. par l'Académie royale de méd. de Belgique* Brüssel 1903, zit. nach G. Joannovics und E. P. Pick, *Zeitschr. f. experim. Pathol. u. Ther.* **7**, 185 (1910).

<sup>3)</sup> Pugliese und Luzzati, *Arch. ital. de Biol.* **33** (1900), zit. nach Stouffs a. a. O.

<sup>4)</sup> W. Hunter, *The Lancet*, Vol. II, S. 1318, Jg. 1892.

<sup>5)</sup> C. J. Rothberger u. H. Winterberg, *Zeitschr. f. experim. Pathol. u. Ther.* **1**, 315 (1905).

<sup>6)</sup> G. Joannovics und E. P. Pick, *Zeitschr. f. experim. Pathol. u. Ther.* **7**, 185 (1910).

<sup>7)</sup> R. Maidorn, *Biochem. Zeitschr.* **45**, 328 (1912).

<sup>8)</sup> A. Gilbert und E. Chabrol, *Compt. rend. de la Soc. de Biol.* **69**, 24 (1911) und **70**, 416 (1911).

<sup>9)</sup> H. Netoušek, *Folia haematologica* **18**, 539 (1914).

<sup>10)</sup> J. Parisot, *Compt. rend. de la Soc. de Biol.* **72**, 187 (1912).

<sup>11)</sup> A. J. Kunkel, *Handbuch der Toxikologie*. Jena 1901, S. 620.

**Ikterus.** Die Zerstörung der roten Blutkörperchen spielt beim Zustandekommen des Ikterus sicher eine wichtige Rolle. Nach Stadelmann führt die Auflösung der roten Blutkörperchen zu Hämoglobinurie, namentlich bei Katzen, und Vermehrung des Gallenfarbstoffs durch Vermittlung der Leber. Es kommt zu einer Anämie der Tiere und mäßiger Verfettung der drüsigen Organe.

Auch anatomische Veränderungen in der Leber sind als Ursache, freilich nicht als Hauptursache, des Ikterus anzusehen.

Hunter<sup>1)</sup> vermutet, daß das Toluylendiamin als solches, oder in Form von Derivaten, denen lokale Wirkungen zukommen, durch die Galle wieder ausgeschieden wird und in den Gallengängen einen Katarrh hervorruft. Auch fand Hunter bei Hunden, die Toluylendiamin erhalten hatten, eine erhebliche katarrhalische Schwellung der Schleimhaut des Duodenums. Als Ausdruck der Stauung der Galle in den Gallengängen findet sich bei mikroskopischer Untersuchung der Leber eine Injektion der Gallengänge. Afanassiew fand in den großen wie auch in den feinen Gallengängen lange zylindrische Pfropfen eingedickter Galle, die zuweilen das Innere der Kanäle ganz ausfüllten. Diese als „Leberzylinder“ bezeichneten Gebilde bestanden hauptsächlich aus Schleim, weißen Blutkörperchen, fettig degenerierten Epithelien, Fetttropfen und kleineren und größeren Körnchen.

Minkowski und Naunyn<sup>2)</sup> haben ebenfalls die Injektion der Gallengänge beobachtet. Afanassiew und Stadelmann stimmen darin überein, daß es in den Gallengängen, wo die Stauung der Galle stattfindet, auch zu einer Resorption derselben kommt, die zum Ikterus führt.

Außer diesen Abflußhindernissen spielen noch andere Ursachen beim Zustandekommen des Ikterus eine wichtige Rolle. Afanassiew fand, daß Unterbindung des Ductus choledochus und Injektion einer Wachsemlusion in das zentrale Ende des Ganges, wodurch der Abfluß der Galle in ähnlicher Weise behindert wird wie bei Toluylendiaminvergiftung, keinen so starken Ikterus hervorruft wie das Toluylendiamin. Einige Forscher haben angenommen, daß das Toluylendiamin eine Leberzellenschädigung hervorruft. de Luca<sup>3)</sup> berichtet über degenerative Veränderungen des Protoplasmas der Leberzellen.

Daumann und Pappenheim<sup>4)</sup> haben die Leberzellenschädigung durch folgende Versuchsanordnung zu beweisen versucht: Sie injizierten Hunden subcutan Toluylendiamin in Dosen, die an sich keinen Ikterus hervorrufen (0,05 g pro Kilo), und gleichzeitig arteigenes defibriniertes Blut, wodurch die Tiere Ikterus bekamen. Defibriniertes Blut allein ruft keinen Ikterus hervor, was beweisen soll, daß die Hämoglobinämie allein nicht die Ursache des Ikterus sein kann. Die Leberschädigung muß nach v. Friedrich<sup>5)</sup> speziell das Leberzellenparenchym betreffen, da gleichzeitige Injektion von Kollargol (wodurch die Lebersternzellen allein eine Schädigung erfahren sollen) und kleinen Dosen Toluylendiamin keinen Ikterus hervorruft.

Pick<sup>6)</sup> bestimmte die Konsistenz der Galle mittels eines nach Art des

<sup>1)</sup> W. Hunter, Journ. of Pathol. and Bacteriol. Vol. III, S. 259 (1896).

<sup>2)</sup> Minkowski und Naunyn, Archiv f. experim. Pathol. u. Pharmakol. **21**, 30 (1886).

<sup>3)</sup> G. de Luca, Atti dell' XI Congresso medico internazionale. Rom 1894, **3**. Medicina interna S. 35.

<sup>4)</sup> A. Daumann und A. Pappenheim, Folia haematologica **18**, 241 (1914).

<sup>5)</sup> A. L. v. Friedrich, Folia haematologica **18**, 525 (1914).

<sup>6)</sup> E. Pick, Wiener klin. Wochenschr. 1892. S. 307.



Englerschen konstruierten Viskometers. Bei Beginn des Ikterus fand er keine Konsistenzvermehrung. Es wurde eine geringe Zunahme der Viskosität der Galle festgestellt, die aber spät auftritt, so daß Pick der Ansicht ist, daß Eindickung der Galle und Ikterus nicht in ursächlichen Zusammenhang gebracht werden können.

Außer den oben erwähnten Anomalien der Zusammensetzung der Galle ist noch zu erwähnen, daß der Cholesteringehalt sowohl der Galle wie auch der Faeces bei der Toluyldiaminvergiftung zunimmt, eine Tatsache, die Kusumoto<sup>1)</sup> gefunden hat.

Letale Dosen. Hunde: 0,05—0,1 g pro kg bei subcutaner Anwendung. (Stadelmann.)

---

<sup>1)</sup> Ch. Kusumoto, Biochem. Zeitschr. **13**, 354 und **14**, 407 (1908).

# Pyrazolonabkömmlinge.

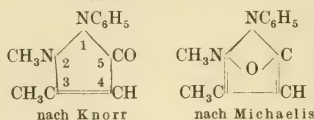
Von

weiland **Erwin Rohde - Heidelberg<sup>1)</sup>**.

Mit 5 Textabbildungen.

**Antipyrin** (Syn.: Analgesin, Anodynin, Parodyn, Phenylon, Sedatin) 1-Phenyl-2,3-dimethyl-pyrazolon-5  $C_{11}H_{12}N_2O$  [ursprünglich als Dimethyloxychinizin aufgefaßt<sup>2)</sup>].

Konstitutionsformel:



Die Differenz zwischen beiden Auffassungen liegt darin, daß nach Knorr das 2. N-Atom dreiwertig, nach Michaelis fünfwertig ist, ferner in der Zahl und Lage der Doppelbindungen. Endlich ist Antipyrin nach Michaelis das innere Salz einer Ammoniumbase<sup>3)</sup>.

Mol.-Gewicht 188. Farblose, tafelförmige Krystalle von leicht bitterem Geschmack. Schmelzp.  $113^{\circ}C$ . Zersetzt sich bei höherer Temperatur teilweise. Es schmeckt schwach bitter und löst sich schon in weniger als dem gleichen Gewicht kalten Wassers zu einer neutral reagierenden Lösung; auch in Alkohol, Chloroform, Benzol ist es leicht, aber schwer in Äther (1 : 50) löslich. Salze leicht wasserlöslich (mit Ausnahme des Pikrats und Chloroplatinats). Es ist eine einsäurige Base, saure Eigenschaften besitzt es nicht.

Reaktionen<sup>4)</sup>: mit Gerbsäure Fällung. Eisenchlorid ruft in verdünnten Antipyrinlösungen (bis 1 : 100 000) eine tiefrote Färbung hervor, die auf Zusatz von konzentrierter Schwefelsäure in Gelb übergeht; 2 ccm Antipyrinlösung (1 proz.) werden durch 2 Tropfen rauchender Salpetersäure grün und nach Erhitzen und weiterem Zusatz rot gefärbt. Konzentrierte Antipyrinlösung in roher Essigsäure mit salpetrigsaurem Salz versetzt, gibt dunkelgrüne Färbung und langsame Abscheidung grüner Krystalle: Nitrosoantipyrin  $C_{11}H_{11}(NO)N_2O$ . — Mit p-Dimethylaminobenzaldehyd-Lösung zusammen eingedampft gibt Antipyrin einen roten Fleck. [Empfindlichkeit 0,001 mg<sup>5)</sup>].

<sup>1)</sup> Vgl. Fußnote 1 auf Seite 1049.

<sup>2)</sup> Knorr, Berichte d. Deutsch. chem. Gesellschaft **17**, 2037 (1884).

<sup>3)</sup> Zit. nach Kobert, Zeitschr. f. klin. Medizin **62**, 4.

<sup>4)</sup> Über weitere Reaktionen und Nachweis in Organen s. Edmund Blummbach, Diss. Dorpat (1885).

<sup>5)</sup> Steensma, Pharmakol. Weekblad (1907), Nr. 36; zit. nach Maly, Tierchemie (1907), S. 122.

bei Gegenwart von Salzsäure außerdem ein krystallisiertes Produkt<sup>1)</sup>. Praktisch wichtig ist außerdem, daß anorganische Hg-Präparate mit Antipyrin giftige organische Hg-Verbindungen liefern, daß neben Tannin auch Carbol-säure Antipyrin ausfällt, daß eine Antipyrin-Salicylsäuremischung hygroskopisch ist.

Quantitative Nachweismethoden: Eine optische Methode ist von Bonanni<sup>2)</sup> ausgearbeitet. Isolierung aus Organen nahm systematisch Heynsius van den Berg<sup>3)</sup> vor.

**Wirkung auf Mikroorganismen.** Die spezifische Wirkung, die Chinin gegen viele geformte und zum Teil auch gegen nichtgeformte Fermente entfaltet, führte dazu, das Antipyrin ebenfalls auf solche Eigenschaften zu untersuchen. Eine Reihe systematisch durchgeführter Experimente stammt von Engel<sup>4)</sup> unter Leitung Fr. Müllers. Dabei ergab sich, daß Antipyrin antizymotische Eigenschaften besitzt, die aber nicht so stark sind, wie die des Chinins. Gegenüber einzelnen pathogenen Bakterien unterscheiden sich beide in der Größenordnung bemerkenswerterweise nicht so sehr weit voneinander.

Engel fand im einzelnen, daß die Fäulnis von Hühnereiweiß hemmend beeinflusst wird schon von 1—2proz. Antipyrinlösungen, aber auch 5proz. Lösungen verhindern noch nicht das Wachstum, die alkalische Harn-gärung kann eine 5proz. Lösung für eine Zeitdauer von 18 Tagen verhindern. Die alkoholische Gärung des Traubenzuckers wird von 2proz. Lösung etwa auf die Hälfte, von 5,9proz. Lösungen ganz unterdrückt. Der Vergleich mit anderen Antipyreticis ergab, daß die alkoholische Gärung unterdrückt wird durch:

Salicylsäure,	Chin. mur.,	Hydrochinon,	Antipyrin,	Kairin,	Thallinsulf.	
bei %	0,05	0,5	1,5	5,9 <sup>5)</sup>	6,9	20,0

Danach wirkt also Antipyrin auf Hefe ca. 100 mal schwächer als Chinin.

Anders scheint das Wirkungsverhältnis, wenn man Bakterien benutzt; da wirkt Chinin nur ca. 2—6 mal so stark wie Antipyrin. Untersucht wurden: Pneumokokken, Staphylokokken, Diphtheriekokken, Milzbrandbakterien, Eiterkokken [Engel<sup>6)</sup>], Typhusbakterien [Keuthe<sup>7)</sup>, Seitz<sup>8)</sup>], Ruhrbacillen, Colibakterien [Hartung<sup>9)</sup>] u. a.

Engel weist wohl mit Recht daraufhin, daß eine Konzentration, wie sie zur Abtötung der pathogenen Mikroorganismen nötig wäre, schwerlich im Körper zu erreichen ist; zur Schädigung des Friedländerschen Pneumokokkus berechnet er eine Dosis von ca. 30 g Antipyrin.

Die Wirkung auf Fermente ist ebenfalls geringer als die des Chinins; gegenüber Kartoffeloxydase (Kerner, Pflügers Arch. 3, 125) war Antipyrin halb so wirksam wie Chinin [Engel<sup>4)</sup>].

<sup>1)</sup> Gautier, Soc. biol. 80, 672 (1917), zit. nach Centralbl. f. Biochem. und Biophys. 10, 462 (1919).

<sup>2)</sup> Bonanni, Bull. R. Acad. med. di Roma 26, Heft 3 (1900); zit. nach Maly, Tierchemie (1900), S. 122.

<sup>3)</sup> M. B. Heynsius van den Berg, Diss. Amsterdam (holländ.) (1909); zit. nach Maly, Tierchemie (1909), S. 1293.

<sup>4)</sup> Engel, Mitteil. a. d. med. Klinik Würzburg 2, 93 (1886).

<sup>5)</sup> Diese Zahl stammt zwar aus einem anderen Experiment derselben Anordnung, ist aber mit den übrigen Zahlen ungefähr vergleichbar.

<sup>6)</sup> Engel, l. c.

<sup>7)</sup> Keuthe, Diss. Heidelberg (1902).

<sup>8)</sup> Seitz, Bakteriell. Studien zur Typhusätiologie. München (1886).

<sup>9)</sup> Hartung, Archiv f. experim. Pathol. u. Pharmakol. 64, 391 (1911).



Eine spezifisch antibakterielle Wirkung ist also vom Antipyrin nicht zu erwarten, wenn auch Bakteriengifte (Diphtherie, Tetanus) und pflanzliche Gifte (Abrin) bei Zusatz von Antipyrin in vitro weniger giftig sein sollen [Delearde<sup>1)</sup>], getrennt injiziert habe Antipyrin aber weder temporäre noch präventive Wirkung.

**Allgemeines Wirkungsbild toxischer Dosen bei höheren Tieren.** Antipyrin wirkt in kleineren Dosen reizend, in größeren lähmend auf das Zentralnervensystem.

Frosch: 20—40 mg steigern nach Coppola<sup>2)</sup> die Reflexerregbarkeit, 50—80 mg rufen kurze tetanische Krämpfe hervor und starke Tonuserhöhung der ganzen Skelettmuskulatur. Nach Durchschneidung des Rückenmarks sollen die Krämpfe in den Teilen, welche unterhalb des Schnitts liegen, verschwinden (Coppola), doch bleibt die erhöhte Reflexerregbarkeit auch in diesen Teilen bestehen (eigene Versuche). Der Krampfzustand kann länger als 24 Stunden dauern. Noch größere Dosen führen direkt zur kompletten Lähmung des Zentralnervensystems. Sie töten nach Demme<sup>3)</sup> durch Herzlähmung (0,35 g).

Warmblüter zeigen prinzipiell dasselbe Bild<sup>4)</sup>. Die ersten Symptome sind Zittern, Unruhe, Schreckhaftigkeit, ein tonischer Zustand der Muskulatur stellt sich ein, mit Abstumpfung der Sensibilität. Die Krämpfe sind meist epileptiformer (Schwimmbewegungen der Extremitäten), weniger tetanischer Natur; sie werden auch vom Rückenmark ausgelöst; denn an Katzen wurden sie auch nach durchschnittenem Dorsalmark beobachtet [Blumenau<sup>5)</sup>]. In dieser Periode Blutdrucksteigerung<sup>6)</sup>).

Danach Lähmung mit verminderter Reflexerregbarkeit, starker Temperatursenkung bei kollapsartigem Sinken des Blutdrucks (Vasomotorenlähmung?). Hunde zeigen anfangs Erbrechen.

Eine chronische Antipyrinvergiftung am Hund beschreibt Masetti<sup>7)</sup> steigend von 0,05—10 g pro die, 8 Monate lang. Symptome: Abnahme der Reflexerregbarkeit, taumelnder Gang, Paralyse des Hinterteils. Verfettung von Leber, Niere und Herz. Degeneration in den Pyramiden- und Hintersträngen des Rückenmarks.

Letale Dosen: Frosch<sup>8)</sup>: 50 mg pro Tier. Kaninchen<sup>9)</sup>: 1,0—1,5 g pro kg. Katze<sup>10)</sup>: 0,7 g pro kg subcutan. Hunde<sup>11)</sup>: 0,5—1,0 g pro kg. Hunde sind nach Fröhner<sup>12)</sup> ganz besonders resistent gegen Antipyrin; es gelang ihm nicht, mit über 1,0 g pro kg wesentliche Störungen des Allgemeinbefindens zu erzielen. Mäuse<sup>13)</sup>: 1 mg pro g Körpergewicht subcutan. Meerschweinchen<sup>13)</sup>: 1,4 mg pro g Körpergewicht (per os). Rind und Schaf<sup>14)</sup>: \*1,0 g pro kg.

<sup>1)</sup> A. Delearde, Arch. de méd. expér. **9**, 786; zit. nach Maly, Tierchemie (1897), S. 85, 871; Compt. rend. de la Soc. de Biol. **49**, 213.

<sup>2)</sup> Coppola, Ann. di chimica medicofarmac. et di farmacol. Ser. IV, 1, 33. Zit. nach Maly, Tierchemie **15**, 97 (1885).

<sup>3)</sup> Demme, Fortschritte der Medizin (1884), Nr. 20 u. 21.

<sup>4)</sup> Vgl. Demme, l. c.; ferner Literatur bei R. Kobert, Zeitschr. f. klin. Medizin **62**, 28.

<sup>5)</sup> Blumenau, Virchow-Hirschs Jahresber. (1887), S. 410.

<sup>6)</sup> Bettelheim, Medicin. Jahrbücher (Wien) 1885, S. 263.

<sup>7)</sup> Masetti, Riv. di freniatr. **21**, 668 (1895); zit. nach Kobert, l. c.

<sup>8)</sup> R. Kobert, Zeitschr. f. klin. Medizin **62**, 57 (1907).

<sup>9)</sup> Demme, l. c. — Filehne, l. c.

<sup>10)</sup> Edm. Blumenbach, Diss. Dorpat (1885).

<sup>11)</sup> Zit. nach Kobert, l. c.

<sup>12)</sup> Fröhner, Monatsh. f. prakt. Tierheilkunde **5** (1894).

<sup>13)</sup> W. Hale, Hygiene labor. Bull. Nr. 53. Washington 1909.

<sup>14)</sup> Fröhner, Monatsh. f. prakt. Tierheilkunde. **5**, 1894.

Das Vergiftungsbild am Menschen<sup>1)</sup> wird beherrscht durch zentrale Lähmung (Benommenheit, Schwindel, Koma); Reizsymptome (Konvulsionen) treten zurück. Als bedrohlich ist oft die Kreislaufschwäche geschildert; Temperatur subnormal. Auffallend sind starke Reizerscheinungen von seiten der Haut und Schleimhäute: Schwellung und Rötung des Gesichts, Exantheme, ödematöse Schwellungen des Mundes, der Nase, der Bronchialschleimhäute, verbunden mit starken Schmerzen und Hypersekretionen. Dazu Magenschmerzen und Erbrechen. — Eine letale Dosis läßt sich nicht angeben.

Bei leichteren Fällen stehen die Haut- und Schleimhautaffektionen im Vordergrund, die ein sehr mannigfaches Bild bieten können (Idiosynkrasien). Hier und da sind paradoxe Temperatursteigerungen zur Beobachtung gekommen<sup>2)</sup>.

**Resorption und Ausscheidung, Verteilung im Tierkörper.** Ausführliche Untersuchung neuerdings von Heynsius van den Berg<sup>3)</sup>. Die Resorption muß von allen Stellen aus schnell erfolgen; denn die Ausscheidung im Harn beginnt schon nach 10—20 Minuten. Ende der Ausscheidung nach 24—48 Stunden (Kaninchen, Mensch), Totalausscheidung 8—14,3% (Mensch). Antipyrin wird zum Teil als solches<sup>4)</sup> <sup>5)</sup>, zum Teil in Verbindung mit Schwefelsäure und wahrscheinlich auch Glykuronsäure ausgeschieden. Maue<sup>6)</sup> stellte fest, daß im Diabetikerharn die polarimetrische Zuckerbestimmung versagt, da die Rechtsdrehung der Glukose durch linksdrehende Oxyantipyringlykuronsäuren kompensiert wird. Es steigt die Ätherschwefelsäure im Urin fast entsprechend [Hund<sup>7)</sup> <sup>8)</sup>, Mensch<sup>3)</sup> <sup>4)</sup>]. Nach Lawrow<sup>9)</sup> (unter Jaffé) wird ein Teil des Antipyrins auch als Oxyantipyrin in Verbindung mit Glykuronsäure ausgeschieden (von Heynsius<sup>3)</sup> nicht aufgefunden, von Jonescu<sup>5)</sup> gelegnet). Eine Verwandlung in Kynurensäure findet nicht statt<sup>10)</sup>.

Außer im Urin wird Antipyrin auch ausgeschieden durch den Speichel<sup>3)</sup>, den Magensaft<sup>3)</sup> <sup>10)</sup> <sup>12)</sup>, Galle<sup>3)</sup>, Dünndarm und Kolon<sup>3)</sup>, Milchdrüsen<sup>13)</sup> <sup>3)</sup>, Schweißdrüsen<sup>3)</sup>; nach Cianci<sup>11)</sup> auch in den Nebennieren.

Die Ausscheidung in den Magen erklärt vielleicht das Auftreten von Magensymptomen nach Antipyringebrauch [Lewin<sup>12)</sup>, Kandidoff<sup>14)</sup>, Bongers<sup>15)</sup>].

<sup>1)</sup> Klinische Literatur: s. Egon Arns, Diss. Bonn 1890 (1889?). — Falk Therap. Monatshefte (1890), S. 97 u. 151. — L. F. Keller, Morgan, Rupp, Bureau of chem. Depart. of agricult. Bull. Nr. 126, Juli 1909. Washington U. S. A.; zit. nach Maly, Tierchemie (1909), S. 1179. — Lewin, Über die Nebenwirkungen der Arzneimittel. 3. Aufl. Berlin (1899).

<sup>2)</sup> Edm. Blumenbach. Diss. Dorpat 1885.

<sup>3)</sup> M. R. Heynsius van den Berg, Diss. Amsterdam (1909); zit. nach Maly, Tierchemie (1909), S. 1293. — Vgl. auch S. Carrara, Ann. di Chim. e di Farm., 4. Ser., 4, 81; zit. nach Fränkel, Arzneimittelsynthese (1912), 226.

<sup>4)</sup> Fr. Müller, Centralbl. f. klin. Medizin (1884), Nr. 36.

<sup>5)</sup> D. Jonescu, Berichte d. Deutsch. pharmaz. Gesellschaft **16**, 133.

<sup>6)</sup> G. Maue, Pharm. Ztg. **65**, 237 (1920).

<sup>7)</sup> Kumagawa, Virchows Archiv **113**.

<sup>8)</sup> Umbach, Archiv f. experim. Pathol. u. Pharmakol. **21**, 161 (1885).

<sup>9)</sup> D. Lawrow, Berichte d. Deutsch. chem. Gesellschaft **33**, 2344 (1900).

<sup>10)</sup> August Schmidt, Diss. Königsberg (1884).

<sup>11)</sup> C. Cianci, Giorn. intern. di scienze med. Nr. 15; zit. nach Maly, Tierchemie (1897), S. 136.

<sup>12)</sup> Lewin, Die Nebenwirkung der Arzneien. 2. Aufl. S. 530. Berlin 1893.

<sup>13)</sup> Ficuse, Rev. intern. de méd. et de chir. pr. (1897); zit. nach Maly, Tierchemie (1897), S. 231.

<sup>14)</sup> Kandidoff, Wratsch. **4**, 13 (1893). Zit. nach Bongers l. c.

<sup>15)</sup> Bongers, Archiv f. experim. Pathol. u. Pharmakol. **35**, 422 (1895).

Die Verteilung im Tierkörper<sup>1)</sup> 2 Stunden nach intravenöser Injektion wurde beim Kaninchen (2800 g 0,1 g) das Antipyrin in allen Organen, nur nicht in der Milz wiedergefunden. In absteigender Reihenfolge enthielten Antipyrin: Leber, Lunge, Niere, Herz, Muskel, am wenigsten das Gehirn. Im Blut 4—5 Stunden lang nach intravenöser Injektion leicht nachweisbar. Auch in den übrigen Körperflüssigkeiten ist Antipyrin nachweisbar (Lumbalflüssigkeit, Fruchtwasser, Exsudat von Hautexanthenen<sup>2)</sup>, Ascites und Hydrocelefflüssigkeit).

Das Antipyrin verschwindet danach in relativ kurzer Zeit aus dem Blut und der Mehrzahl der Organe; es wird zum Teil wieder ausgeschieden in den Magen und Darm und von dort der Leber zugeführt, macht also einen intramedialen Kreislauf durch. Daher erfolgt wahrscheinlich die Totalausscheidung im Harn so langsam.

**Wirkung auf das Blut.** Methämoglobinbildung in vivo (Hund) hat nur Baldi<sup>3)</sup> beschrieben (nach intravenöser Injektion von 5,0 g). Arduin<sup>4)</sup> dagegen fand bei Dosen von 0,5—0,6 g pro kg subcutan keine spektroskopische Veränderung des Blutes; auch in Vergiftungsfällen am Menschen ist Methämoglobinbildung noch nicht beschrieben<sup>5)</sup>.

Auch über Blutveränderungen in vitro lauten die Angaben verschieden: Spindler<sup>6)</sup> sah bei Konzentration 1 : 25 000 Methämoglobinbildung (bei 1 : 400 aber nicht!). Fr. von zur Mühlen<sup>7)</sup> erzielte diesen Effekt jedoch nicht (bei Zimmertemperatur). Wieweit hier Unreinheit der Präparate an den wechselnden Beobachtungen schuld ist, läßt sich nicht sagen.

Daß die Sauerstoffbindung an die roten Blutkörperchen Veränderungen erleidet, ist mehrfach behauptet worden [Schmitt<sup>8)</sup>, Bacialli<sup>9)</sup>, Piccinini<sup>10)</sup>]. Cianci<sup>11)</sup> nimmt eine Abnahme des Oxydationsvermögens der Erythrocyten an (infolge Zerstörung). Piccinini<sup>10)</sup> beobachtete nach mittleren und größeren Gaben zuerst eine Vermehrung dann eine Abnahme des auspumpbaren Blutsauerstoffs.

Die Leukocyten des Blutes werden kaum alteriert; die Phagocytose von Bakterien z. B. wird nicht beeinflusst<sup>12)</sup>. Dagegen sahen Leredde und Pautrier<sup>13)</sup> in einem Fall von Antipyrinexanthen eine leichte Lymphocytose und Eosinophilie.

Deutlicher sind die Einwirkungen auf das Serum: es ändert sich die Viscosität [Piccinini<sup>10)</sup>], in Wunden beschleunigt Antipyrin die Gerinnung [Henocque<sup>14)</sup>].

<sup>1)</sup> Vgl. Heynsius van der Berg, l. c. — Blumenbach, Diss. Dorpat (1885).

<sup>2)</sup> L. Török, O. Hetilap **52**, 792; zit. nach Maly, Tierchemie (1908), 1131.

<sup>3)</sup> Baldi, zit. nach Virchow-Hirschs Jahresber. (1891), S. 416.

<sup>4)</sup> Arduin, zit. nach Virchow-Hirschs Jahresber. (1885), I, 427.

<sup>5)</sup> Zit. nach Heinz, Handbuch d. Pathol. u. Pharmakol. **1**, I, 432.

<sup>6)</sup> Spindler, Diss. Dorpat (1893).

<sup>7)</sup> Fr. von zur Mühlen, Diss. Dorpat (Jurjew) (1894).

<sup>8)</sup> Schmitt, Rev. méd. de l'Est. (1892); zit. bei Maly, Tierchemie (1892), S. 88.

<sup>9)</sup> G. Bacialli, Arch. di Farm. e di Ther. **12**, 279; zit. nach Maly, Tierchemie (1906) S. 135.

<sup>10)</sup> G. Piccinini, Arch. intern. de Pharm. et de Thér. **22**, 27. Arch. di Farm. XVI, 484 (1914), Arch. ital. de Biol. **43**, 449 (1914).

<sup>11)</sup> C. Cianci, Giorn. intern. de science med. Nr. 15; zit. nach Maly, Tierchemie (1897), S. 136.

<sup>12)</sup> J. Kentzler u. J. v. Benczur, Zeitschr. f. klin. Medizin **67**, 242 (1909).

<sup>13)</sup> Leredde u. Pautrier, Compt. rend. de la Soc. de Biol. (1903), S. 910.

<sup>14)</sup> Zit. nach Fränkel, Arzneimittelsynthese. Berlin (1912). S. 226.



Nach größeren Dosen (Hund täglich 1,5 g per os) soll sich die Zusammensetzung des Blutserums ändern: es vermehren sich die Albuminoide, und zwar auf Kosten der Serumglobuline. Nach Cervellos Auffassung rührt das daher, daß sie weniger vom Gewebe verwertet werden, und zwar wegen Verlangsamung der Stoffwechselprozesse. Kleinere Dosen Antipyrin waren ohne Einfluß.

**Kreislauforgane.** Die Blutdruckwirkung ist äußerst gering [Coppola<sup>1)</sup>, Filehne<sup>2)</sup>]. Zur Mühlen<sup>3)</sup> injiziert z. B. im Verlauf von 2' 23" 1,45 g Antipyrin (à 50—100 mg) intravenös einer Katze mit dem Erfolg, daß sich der Blutdruck nicht wesentlich änderte; nur die Pulszahl sank von 178 auf 144 pro 1 Minute.

Auch die Wirkung auf das überlebende Frosch- und Warmblüterherz ist gering. Froschherz: Höhere Konzentrationen (1,0%) lähmen, 0,5% schädigt kaum<sup>4)</sup>, in geringeren Konzentrationen anscheinend etwas erregend (Pulsbeschleunigung; die Wirkung ist reversibel [Demme<sup>5)</sup>]).

Katzenherz (nach Langendorff) wird durch Verdünnungen von 1 : 500—1000 nicht affiziert [Trzeciński<sup>6)</sup>]. Die Vagusendigungen werden nicht gelähmt [Coppola<sup>1)</sup>].

Die Gefäße scheinen direkt wenig affizierbar zu sein, wenigstens sahen Kobert<sup>7)</sup> und Thompson<sup>8)</sup> von 0,4—2,0 pro Mille in der Durchströmungsflüssigkeit an überlebenden Organen nur ganz schwache Wirkungen, meistens im Sinne einer Erweiterung (höchstens 10%); geprüft wurden vom Hund die hintere Extremität, vom Schwein die Nieren, vom Schaf die Milz.

Wenn im Gegensatz dazu am intakten Organismus bei der Antipyrese eine starke Erweiterung der Hautgefäße beobachtet wird [Maragliano<sup>9)</sup>], so wird man wohl diese Wirkung als eine regulatorische, vom Zentralnervensystem her ausgelöste zu betrachten haben, zumal am gesunden Menschen keine merkbare Wirkung auf die Hautgefäße (1,5 g Antipyrin) beobachtet werden konnte [C. Rosenthal<sup>10)</sup>]. Hirschfelder<sup>11)</sup> fand bei Kaninchen und Katzen eine Erweiterung der cerebralen und retinalen Gefäße nach Antipyrindarreichung.

**Nervensystem.** Die zentrale Wirkung (zuerst Erregung, dann Lähmung) ist oben schon geschildert. Ihre Lokalisation ist noch nicht befriedigend durchgeführt. Die Reflexerregbarkeit ist jedenfalls im Gehirn und Rückenmark erhöht. Nach Macht, Greenberg und Isaacs<sup>12)</sup> erhöht Antipyrin die Hörschärfe in Gaben von 0,2—0,6 g um etwa 50%. Die Fähigkeiten von Ratten, sich durch einen Irrgarten auf kürzestem Wege durchzufinden, wurde durch Antipyrin beträchtlich herabgesetzt (Macht u. Bloom<sup>13)</sup>).

<sup>1)</sup> Coppola, l. c.    <sup>2)</sup> Filehne, Zeitschr. f. klin. Medizin **32**.

<sup>3)</sup> Fr. von zur Mühlen, Diss. Dorpat (Jurjew) (1894).

<sup>4)</sup> Worth Hale, Hygienic Laboratory Bull. Nr. 53. Washington (1909).

<sup>5)</sup> Demme, Fortschritte der Medizin (1884), Nr. 20 u. 21.

<sup>6)</sup> A. Trzeciński, Nachrichten der Universität Kiew (1908); zit. nach Maly, Tierchemie (1909), S. 1268.

<sup>7)</sup> Kobert, Archiv f. experim. Pathol. u. Pharmakol. **22**, 90 (1887); vgl. Arbeiten a. d. pharmakol. Institut in Dorpat **13**.

<sup>8)</sup> Thompson, Diss. Dorpat (1886).

<sup>9)</sup> Maragliano, Zeitschr. f. klin. Med. **14**, 309.

<sup>10)</sup> C. Rosenthal, Du Bois Archiv f. Physiol. (1888), S. 1.

<sup>11)</sup> A. D. Hirschfelder, Journ. of pharm. VI, 595 (1915), zit. nach Centralbl. f. Bioch. u. Biophys. **18**, 826 (1916/17).

<sup>12)</sup> D. J. Macht, J. Greenberg u. S. Isaacs, Journ. of pharmacol. and experim. therap. **15**, 199 (1920).

<sup>13)</sup> D. J. Macht u. W. Bloom, ebenda **17**, 20 (1921).

Die Wirkung auf die Temperaturregulation siehe weiter unten.

Die Wirkung als Nervinum bei Kopfschmerz ist in ihren Ursachen noch unklar; es wird dabei neben einer narkotischen Komponente wahrscheinlich noch eine Wirkung auf die Gehirngefäße zur Erklärung herangezogen werden müssen; fand doch E. Weber<sup>1)</sup> deutliche Wirkung auf diese, und zwar eine primäre, starke Erweiterung, der eine schwächere, aber länger anhaltende Kontraktion folgte (Katze, direkte Messung des Hirnvolumens). Er bestätigte damit die von Wiechowski<sup>2)</sup> mit Hürthles indirekter Methode gemachte Beobachtung, daß Antipyrin (0,02 g) beim Kaninchen mit Hirnstich eine Erweiterung der Hirngefäße hervorrief (beim normalen nicht). Allerdings gestattet keine der beiden Methoden einen Rückschluß auf die Zirkulationsverhältnisse der Hirnhäute, auf die es zur Erklärung des analgetischen Effektes wohl ankäme. Einer rein vasomotorischen Erklärung der analgetischen Wirkung steht nach Wiechowski jedenfalls im Wege, daß Salicylate umgekehrt gerade Verengerung der Hirngefäße machen, ferner daß Antipyrin im Fieber und der Wärmestich, welcher Fieber erzeugt, die gleichen vasomotorischen Veränderungen im Cranium hervorrufen (Erweiterung).

Auf die peripheren sensiblen Nerven soll Antipyrin anästhesierend wirken<sup>3)</sup>.

Die Wirkung auf die Muskulatur ist, wie Santesson<sup>4)</sup> gefunden hat, bemerkenswerterweise ähnlich dem Chinin, d. h. Antipyrin steigerte die Muskularbeit beim vergifteten Frosch (5—2,5 ccg Antipyrin). Die Wirkung tritt ein bei mäßiger Gabe, welche nur die Reflexerregbarkeit erhöht und das Herz nicht schwächt, als auch bei sehr großer Gabe, die das Zentralnervensystem und die Herztätigkeit lähmt. Diese Wirkung ist wohl so zu verstehen, daß die Art der Ausnutzung des im Muskel vorhandenen Energiematerials verändert wird, und nicht so, daß die potentielle Energie des Muskels vermehrt wird (vgl. Chinin Bd. 2, S. 67).

Nieren. Eine von klinischer Seite<sup>5)</sup> oft behauptete diuretische Wirkung ist von v. Tappeiner<sup>6)</sup> am Kaninchen experimentell festgestellt worden. Das Gegenteil im akuten Versuch wird von E. Bardie und Frenkel berichtet<sup>7)</sup> (bei verringertem Nierenvolumen und erhöhtem Blutdruck), ebenso von Cardì und Vallini<sup>8)</sup>.

**Wirkung auf den Stoffwechsel.** 1. An Gesunden. Die ersten Versuche über den Eiweißstoffwechsel sind von Fr. Müller<sup>9)</sup> und unter seiner Leitung von Engel<sup>10)</sup> ausgeführt worden. Die Nahrung war ihrem N-Gehalt nach bekannt und gleichmäßig; die N-Bestimmung geschah nach Seeger - Schneider resp. Will - Varrentrapp. Wenn uns diese obsoleete N-Bestimmungsmethode also auch keine exakte Bilanzaufstellung erlaubt, so sind die gewonnenen Zahlen doch der Zuverlässigkeit der übrigen Methodik wegen für einen Vergleich durchaus beweiskräftig. Es ergab sich an zwei gesunden Versuchs-

<sup>1)</sup> E. Weber, *Rubners Archiv f. Physiol.* (1909), S. 355.

<sup>2)</sup> Wiechowski, *Archiv f. experim. Pathol. u. Pharmacol.* **48**, 376 (1902).

<sup>3)</sup> Zit. nach Fränkel, *Arzneimittelsynthese.* Berlin (1912). S. 226.

<sup>4)</sup> Santesson, *Archiv f. experim. Pathol. u. Pharmacol.* **30**, 436 (1892).

<sup>5)</sup> Vgl. z. B. Tausz u. Vas, *Magyar orvosi archiv* **1**, 204; zit. nach Maly, *Tierchemie* (1892), S. 438.

<sup>6)</sup> v. Tappeiner, *Archiv f. experim. Pathol. u. Pharmacol.* **30**, 239 (1892).

<sup>7)</sup> E. Bardie u. H. Frenkel, *Compt. rend. de la Soc. de Biol.* **51**, 147; zit. nach Maly, *Tierchemie* (1899), 281.

<sup>8)</sup> Cardì u. Vallini, 7. Kongreß f. inn. Medizin, Rom (1896); zit. nach Maly, *Tierchemie* (1897), S. 311.

<sup>9)</sup> Fr. Müller, *Centralbl. f. klin. Medizin* (1884), Nr. 36.

<sup>10)</sup> Engel, *Mitteil. a. d. med. Klinik zu Würzburg* **2**, 93 (1886).

personen, daß durch Antipyrin die Stickstoffausscheidung im Urin und Kot ganz beträchtlich abfällt, obwohl die Temperatur nur „um wenige Zehntelgrade“ herabgesetzt wurde. Sie erreicht in den folgenden Tagen wieder die Norm und überschreitet sie nicht; ein Zeichen, daß es sich also nicht um eine N-Retention, sondern um eine verminderte Eiweißzersetzung gehandelt hat. Da die Arbeit Engels, in der die ausführliche Publikation erfolgte, an schwer zugänglicher Stelle steht und die Resultate in der Literatur stellenweise falsch wiedergegeben sind, so sollen die Resultate in folgender Tabelle abgekürzt wiedergegeben werden.

Versuch V. C. E., 21½-Jahre, cand. med., 67,8 kg, gesund.

Vers.-Tag	Harn			Kot		N ausgeschieden in Harn u. Kot pro die in Gramm
	Menge	spez. Gew.	N-Gehalt pro die in Gr.	N-Gehalt pro die in Gramm		
4	1680	1021	16,475	1,321	17,796	17,679
5	1710	1020	16,240	1,321	17,561	
6	1700	1019	<b>14,588</b>	1,044	<b>15,632</b>	15,146 { 7,0 Antipyrin 6,0 „
7	1540	1020	<b>13,617</b>	1,044	<b>14,661</b>	
8	1610	1020	15,868	1,461	17,329	17,495
9	1770	1019	16,199	1,461	17,660	

Die Verminderung der N-Ausscheidung betrug also durchschnittlich 14,33%.

An einem Rekonvaleszenten, dessen Reaktion auf Antipyrin im Fieber vorher untersucht war, ergab weiterhin Antipyrindarreichung (8,0 g) ebenfalls eine deutliche Verminderung der N-Ausscheidung um 8,1%, die wesentlich kleiner ausfiel als im Fieber.

Von einer ähnlichen Einschränkung des Eiweißstoffwechsels beim Menschen berichteten in der Folge Umbach<sup>1)</sup>, Chittenden<sup>2)</sup> und Livierato<sup>3)</sup>. Umbach sah im Selbstversuch ein Abnehmen der N-Ausscheidung um 10–20% (4 g Antipyrin). Chittendens Resultate sind in folgender Tabelle wiedergegeben; leider sind keine N-Bestimmungen im Kot vorgenommen.

	Zahl d. Tage	Harnmenge	Spez. Gew.	+ Ur	– Ur	P <sub>2</sub> O <sub>5</sub>	Antipyrin
Normal-Periode . . .	11	951	1028	41,8	0,586	3,185	
I. Antipyrin-Periode	5	848	1029	38,4	0,556	3,026	1,95–3,5 g tägl.
I. Nachperiode . . .	7	929	1028	42,0	0,575	2,929	
II. Antipyrin-Periode	5	822	1031	40,9	0,472	2,941	2,6 —3,9 g tägl.
II. Nachperiode . . .	5	957	1028	44,2	0,537	2,923	

Auch nach Robin<sup>4)</sup> sind Harnmenge, N-Ausscheidung, Chloride, Schwefelsäure (präformiert und gebunden) vermindert, Harnsäure dagegen und P<sub>2</sub>O<sub>5</sub> und Kalium vermehrt.

Im Gegensatz dazu sahen Tausz und Vas<sup>5)</sup> keine wesentliche Veränderung der Harnstoffausscheidung (Mensch); auch die Chloride verändern sich

<sup>1)</sup> Umbach, Archiv f. experim. Pathol. u. Pharmakol. **21**, 161 (1886).

<sup>2)</sup> Chittenden, Zeitschr. f. Biol. **25**, 496 (1888).

<sup>3)</sup> Livierato, Riv. clin. 1885, Nr. 10. Ann. di chim. et di farmac. 4 Ser. 3, 322; zit. nach Maly, Tierchemie **16**, 406 (1886). Cronaca della clinica med. di Genova **2**, 149; zit. nach Maly, Tierchemie **26**, 660 (1896).

<sup>4)</sup> A. Robin, Bull. de l'acad. de méd. (1887), Nr. 49; zit. nach Maly, Tierchemie (1888), S. 267.

<sup>5)</sup> Tausz u. Vas, Magyar orvosi archiv **1**, 204 (ungar.). — Maly, Tierchemie (1892), S. 438.



nicht. Die Ätherschwefelsäure nahm zu. Bemerkenswerterweise fanden auch sie die Harnsäure vermehrt.

Von Hunden wird übereinstimmend angegeben, daß eine deutliche verminderte Wirkung auf die Harnstoffausscheidung nicht vorhanden sei: Fr. Coppola<sup>1)</sup> und Kumagawa<sup>2)</sup>. Kumagawa (unter Salkowski) fand an einer im N-Gleichgewicht sich befindenden Hündin (ca. 27 kg), daß Gaben von 2,0—6,0 g pro die ohne Veränderung des Allgemeinbefindens im Durchschnitt die N-Ausscheidung nur um 0,87% herabdrücken. Sieht man sich allerdings die Zahlen etwas genauer an, so haben die größeren Antipyrindosen (nach Abzug des Antipyrin-N) doch eine deutliche Herabsetzung der N-Ausfuhr zur Folge: von 15,645 g täglich Durchschnitt der Vorperiode (resp. 15,241 g der Vor- und Nachperiode zusammen) auf 14,73 g (Durchschnitt der letzten 4 Tage bei Dosen von 4,0—6,0 g), d. h. um 5,8% (resp. 3,3%). Dem würde auch eine geringe Verminderung der Gesamtschwefelsäureausfuhr entsprechen. Man sieht also, daß dieser Hundeversuch nicht eigentlich im Widerspruch steht zu den Befunden am Menschen, sondern dieselbe N-Verminderung, wenn auch nur in geringem Maße, aufweist. Auffallend ist aber die starke Harnsäurevermehrung (um 62%), die Kumagawa fand; worauf sie beruht, ist unbekannt. Ob die ihr zugrunde liegenden Prozesse die sonst vielleicht stärker hervortretende N-Verminderung verdecken, wäre noch zu untersuchen.

Wieweit die Befunde von Crolas und Hugonencq und von Cazenove<sup>3)</sup>, wonach bei Hunden sogar eine N-Vermehrung nach Antipyrin eintreten soll, methodisch sichergestellt sind, entzieht sich meiner Kritik, da mir die Arbeiten nicht zugänglich sind. Auch Freund<sup>4)</sup> konnte von mittleren Antipyrindosen eine starke Vermehrung der Stickstoffausscheidung während der Periode der Körpertemperaturerniedrigung feststellen, wenn er gleichzeitig Morphin verabreichte. Er glaubt die Ursache dieser Erscheinung in einer chemischen Ausschaltung des Regulationszentrums sehen zu müssen.

Nach Pitini und Hamnett<sup>5)</sup> verändern mittlere Antipyrindosen den Harnstoff-, Chlorid- und Phosphatstoffwechsel nicht (Hund); Verfasser finden dasselbe allerdings auch bei Chinin (!).

2. Im Fieber: Von allen Untersuchern wird gleichmäßig eine beträchtliche Herabsetzung der Eiweißzersetzung resp. der N-Ausscheidung berichtet. Der erste von Fr. Müller<sup>6)</sup> mitgeteilte Fall (Typhus, 4. Woche) zeigte folgende Harnstickstoffwerte bei gleichmäßiger Nahrung:

Versuchstag	1	2	3	4	5	6	7	8	9
Mittlere Temperatur . .	39,35	37,80	39,27	39,59	38,22	38,51	39,15	39,51	
g N im Harn . . . . .	19,65	<b>11,86</b>	19,66	23,42	<b>17,29</b>	<b>17,09</b>	22,18	22,01	
g Antipyrin . . . . .	—	7,0	—	—	6,0	5,0	—	—	

<sup>1)</sup> Zit. nach Maly, Tierchemie (1885), S. 97.

<sup>2)</sup> Kumagawa, Virchows Archiv **113**, S. 192. Wenn sich in der Literatur auch mehrfach angegeben findet (z. B. Chittenden u. Löwi), daß Umbach die Untersuchungen vorgenommen hat, so beruht diese falsche Angabe wahrscheinlich auf einem mißverständlichen Referat in Malys Tierchemie.

<sup>3)</sup> Lyon méd. **88**; ref. in Virchows Archiv **88**.

<sup>4)</sup> H. Freund, Arch. f. exper. Pathol. u. Pharmakol. **88**, 216 (1920).

<sup>5)</sup> A. Pitini u. S. Hamnett, Arch. di Farm. e di Ther., 7. Fasc. u. (1899), S. 11; zit. nach Maly, Tierchemie **30**, 610 (1900).

<sup>6)</sup> Fr. Müller, Centralbl. f. klin. Medizin (1884), S. 571.

Es fand also an den Antipyrintagen eine beträchtlich geringere Ausscheidung von N statt, im Mittel von 5,9 g, was einer Ersparung von 176 g Muskelfleisch im Tage entspricht.

Ähnlich große Einschränkung des N-Stoffwechsels fand auch Engel<sup>1)</sup> an 2 weiteren Typhuskranken durch 2—4 g Antipyrin (um 11—26%); dabei sank einmal die N-Ausscheidung deutlich proportional der Antipyringabe und nicht entsprechend der Temperaturniedrigung. Nie machte sich eine nachfolgende Vermehrung der N-Ausscheidung bemerkbar, so daß auch hier eine verringerte Eiweißzersetzung angenommen werden darf.

Eine Bestätigung dieser Angaben brachte die Publikation von L. Rieß<sup>2)</sup>, der an 4 Typhuskranken nach Dosen von 2,0—11,0 g Antipyrin Abnahmen der N-Ausscheidung um 12—30% sah. Der N wurde im Kot und Urin mit der Kjeldahlschen Methode bestimmt.

Im selben Sinne sprechen sich auch Wiczkowski<sup>3)</sup> und Jacobowitsch<sup>4)</sup> und endlich Fr. Tauszk und B. Vas<sup>5)</sup> aus; sie berichten von einem Sinken der Harnstoffmenge bei fiebernden Individuen; die Harnsäureausscheidung sei gesteigert, ebenso die Harnmenge; die Chlorausscheidung erfahre keine Änderung.

Antipyrin macht eine Vermehrung der Ätherschwefelsäure im Harn [Cahn<sup>6)</sup>, Umbach<sup>7)</sup>, Tauszk und Vas<sup>8)</sup>, Kumagawa<sup>9)</sup>]. Sie tritt besonders am Hund hervor. Umbach gibt über die Verschiebung im Urin folgende Zahlen:

	Freie SO <sub>2</sub> in 24 Stunden	Gebundene SO <sub>2</sub> in 24 Stunden	Verhältnis zwischen beiden
Menschenharn			
normal . . . . .	0,1404	0,0065	21,6 : 1
nach 1,0 Antipyrin . .	0,1919	0,0137	14,0 : 1
Hundeharn			
normal . . . . .	0,1693	0,0212	7,99 : 1
nach 1,0 Antipyrin . .	0,0756	0,0975	0,78 : 1
„ 1,0 „ . . . . .	0,0712	0,0821	0,87 : 1

Die Gesamtschwefelsäureausscheidung sah Kumagawa um etwa 5% sinken (doch ist die Analysenreihe nicht ganz vollständig).

**Theorie der Antipyrese<sup>10)</sup>.** Dem Mechanismus der Entfieberung durch Antipyretica heute schon eine einheitliche Darstellung geben zu wollen, muß nach

<sup>1)</sup> Engel, Mitteil. a. d. med. Klinik in Würzburg **2**, 93 (1886).

<sup>2)</sup> L. Rieß, Archiv f. experim. Pathol. u. Pharmakol. **22**, 127 (1887).

<sup>3)</sup> Wiczkowski, zit. bei Umbach, Archiv f. experim. Pathol. u. Pharmakol. **21**, S. 167 (1886).

<sup>4)</sup> Jacobowitsch, Autoreferat in Jahrbuch f. Kinderheilkunde, N. F. **23**, 373 (1885).

<sup>5)</sup> Tauszk u. Vas, zit. nach Maly, Jahresber. d. Tierchemie **22**, 438 (1892).

<sup>6)</sup> Cahn, Berl. klin. Wochenschr. (1884), Nr. 36; zit. nach Umbach, l. c.

<sup>7)</sup> Umbach, Archiv f. experim. Pathol. u. Pharmakol. **21**, S. 163 (1886).

<sup>8)</sup> Tauszk u. Vas, zit. nach Maly, Jahresber. d. Tierchemie **22**, 440 (1892).

<sup>9)</sup> Kumagawa, Virchows Archiv **113**, 192.

<sup>10)</sup> Diese Darlegungen der Theorie der Antipyrese ist wie auch das entsprechende Kapitel in Bd. 2, S. 76 ff. über die Wirkung des Chinins auf den Wärmehaushalt in der von E. Rohde hinterlassenen Form unverändert übernommen und nur durch die wichtigsten Neuerscheinungen ergänzt werden. Wir sind uns wohl bewußt, daß diese Darlegungen den heute geltenden Anschauungen, wie sie in letzter Zeit besonders von H. Freund (Ergebnisse der inneren Medizin und Kinderheilkunde Bd. 22, S. 77 (1922) und E. Grafe (Ergebnisse der Physiologie Bd. 21. Abt. II, S. 1 ff. 1923, niedergelegt sind, nicht mehr völlig entsprechen.

Ph. Ellinger und R. Gottlieb.

dem vorliegenden experimentellen Material als verfrüht betrachtet werden. Denn ein näheres Studium der vorliegenden Literatur lehrt, daß so viele Unterschiede in der Wirkung nicht nur der verschiedenen Substanzen auf das Fieber, sondern auch derselben Substanz auf die einzelnen Fieberarten wie auch auf die einzelne Untersuchungsobjekte (Tiere und Mensch) bestehen, daß man das allen Substanzen gemeinsame Wirkungsergebnis der Temperaturherabsetzung nicht als eine einfache unkomplizierte Wirkung, sondern vielmehr als die Resultante eines Zusammen- resp. Gegeneinanderwirkens der mannigfachsten Einflüsse betrachten muß.

Für die Darstellung der Forschungsergebnisse in diesem Buche erscheint es deswegen angezeigt, unter Verzicht auf eine doch nur gewaltsam konstruierbare Theorie, nach methodischen Gesichtspunkten das Material zu ordnen, d. h. nach den experimentellen Bedingungen, unter denen die antipyretische Wirkung studiert worden ist: nach Fieber- und Tierarten. Daher sollen auch stets kurz die entsprechenden Untersuchungen mit anderen Antipyreticis zum Vergleich herangezogen werden — wobei im wesentlichen allerdings nur die Chinin-, Chinolin und Anilingruppe berücksichtigt werden konnte.

Zur Methodik der zu schildernden Experimente sei — um Wiederholungen zu vermeiden — folgendes gesagt: Die meisten Forscher haben sich darauf beschränkt, mit dem Thermometer die Wirkung der Antipyretica unter experimentell variablen Bedingungen zu verfolgen; da die Arbeiten zu einer Zeit gemacht wurden, wo die Bedingungen für ein gleichmäßiges Arbeiten schon bekannt waren, so wird man meist berechtigt sein, auch aus regelmäßig erhaltenen Differenzen von einigen Zehntelgraden Schlüsse zu ziehen. Schwieriger aber liegen die Verhältnisse bei der methodischen Beurteilung der Bilanzuntersuchungen. Sie sind von zwei Seiten her in Angriff genommen worden.

Entweder man maß die Wärmeabgabe des Körpers in einem Calorimeter, verglich sie mit der Körpertemperatur und berechnete daraus die Wärmebildung; oder aber man stellte den Gaswechsel fest und erfuhr damit die Größe der Wärmebildung und konnte nun umgekehrt auf den Wärmehaushalt des Körpers Rückschlüsse ziehen. Auf beiden Wegen standen quantitativ befriedigend arbeitende Methoden zur Verfügung, die sich für physiologische Fragen schon bewährt hatten. Ob ihre Fehlerquellen aber auch bei den starken Schwankungen des Wärmehaushalts, wie er bei der Antipyrese eintritt, immer richtig in Rechnung gesetzt worden sind, ist nur selten aus den Protokollen zu erkennen. Das gilt namentlich für alle kurzzeitigen Versuche. Für die Gaswechselbestimmungen sind ja die mannigfachen Fehlerquellen bekannt. Bei der kurzzeitigen Calorimetrie dagegen scheint nur eine Fehlerquelle bisher übersehen worden zu sein, deren Einfluß bekannt sein müßte, um einwandfreie Werte für die Wärmebildung berechnen zu können. Ich meine die wechselnde Wärmeverteilung im Körper während der Antipyrese, wie sie durch die wechselnde Blutverteilung hervorgerufen wird. Ihr Gleichbleiben ist aber geradezu die Voraussetzung für die Berechnung des Wärmeinhalts des Körpers aus der Rectaltemperatur. Denn nur wenn der Wärmequerschnitt gleichbleibt, geht die Rectaltemperatur dem Wärmeinhalt proportional.

Wie groß dieser Fehler im einzelnen Falle sein könnte, ist natürlich schwer zu bestimmen; es gehörten kombinierte Messungen des Gaswechsels und der Wärmeabgabe mit Temperaturmessung an verschiedenen Körperstellen dazu, um hierfür exakte Zahlen geben zu können.

Nach meiner Schätzung könnte der Fehler in einstündigen Versuchen mit



starken Temperaturschwankungen in manchen Versuchen prozentual recht erheblich ins Gewicht fallen<sup>1)</sup>.

Bevor wir nun auf die Einzeldarstellung eingehen, sei nur allgemein präzisiert, was wir aus diesen Bilanzuntersuchungen über den Wärmehaushalt erfahren. Für den einzelnen Fall allein geben sie nicht mehr als rein deskriptiv den Modus der Entfieberung, d. h. sie zeigen, ob die überschüssige Wärme durch vermehrte Abgabe oder verminderte Neubildung von Wärme oder durch das Zusammenwirken von beiden Faktoren zugleich ferngehalten wird<sup>2)</sup>. Das zu wissen ist namentlich klinisch sehr wichtig; denn wir erfahren daraus, ob die Entfieberung mit Konsumption oder Schonung des Energievorrats des Körpers erfolgt.

Mehr leistet aber im Einzelfalle die Bilanzuntersuchung nicht; sie sagt uns nichts über den eigentlichen Mechanismus der Antipyrese aus; denn nach der Feststellung von Rieth (siehe Filehne), daß auch während der Antipyrese durch Kairin (siehe dieses) die Wärmeeinstellung auf die Normaltemperatur erhalten bleibt, können wir in den beobachteten Erscheinungen nicht mehr allein direkte Wirkungen der Antipyretica auf die peripheren Erfolgsorgane der Wärmebildung oder -abgabe sehen, sondern müssen annehmen, daß als Wesentliches indirekte Wirkungen auf dem Umweg über das Wärmezentrum, das durch das Antipyreticum auf niedrigere Temperaturen eingestellt wird, in Betracht kommen; denn es werden nun dadurch alle unerwünschten direkten Wirkungen des Antipyreticums regulatorisch korrigiert. Wenn wir also z. B. sehen werden (S. 1123), daß die Entfieberung durch Antipyrin beim septisch fiebernden Kaninchen eintritt mit stark erhöhter Wärmeabgabe und einer etwas über die Norm erhöhten Wärmebildung, so kann das beruhen auf direkter gefäßerweiternder Wirkung des Mittels und einer den zu großen Wärmeverlust regulatorisch korrigierenden sekundären Steigerung der Wärmebildung, es kann sich aber auch um eine direkte Erhöhung der Wärmebildung handeln, die aber überkompensiert wird durch vermehrte Wärmeabgabe, weil die Wärmeregulation auf ein niederes Niveau eingestellt ist.

Eine Entscheidung über die kausalen Zusammenhänge ist also im Einzelfalle gar nicht zu treffen, solange nur diese Werte über die Bilanzuntersuchung vorliegen. Der Grund dafür liegt offensichtlich darin, daß zu viele Faktoren an den Prozessen beteiligt sind.

Die Versuche nun, den einzelnen Entfieberungsmodus kausal näher zu analysieren, bewegen sich in verschiedener Richtung. Einmal hat man versucht, durch die Verwendung verschiedener Antipyretica bei derselben Fieberart oder desselben Antipyreticums bei verschiedenen Fieberarten Wirkungsunterschiede aufzudecken, deren vergleichendes Studium eine Entscheidung zulassen könnte, welche Wirkungen als primär oder als sekundär zu betrachten sind. Doch ist es klar, daß man, so interessante Differenzen sich dabei ergeben haben, wegen der Einführung immer neuer Unbekannter hier nicht oder nur selten über Wahrscheinlichkeitsschlüsse hinauskommen können<sup>3)</sup>.

<sup>1)</sup> Bei physiologischen Versuchen spielt dieser Fehler natürlich nur eine geringe Rolle, da die Körpertemperatur nur wenig schwankt. Rubner hat sich obendrein noch bewußt durch volle Tagesversuche und die Anstellung der Experimente immer zur selben Tageszeit gegen diesen Fehler geschützt; vgl. Zeitschr. f. Biol. **30**, 116.

<sup>2)</sup> Dabei ist natürlich meist — und immer in länger dauernden Versuchen — die Wärmeabgabe größer als die Wärmebildung, da es ja sonst umgekehrt zu Temperatursteigerungen kommen müßte; für kürzere Perioden mag es aber vorkommen, daß auch trotz einer stärkeren Wärmebildung als Wärmeabgabe die Rectaltemperatur sinkt. Das wäre der Fall bei starken Änderungen in der Blutverteilung und damit der Wärmeverteilung im Körper, z. B. bei stärkerer Durchblutung der vorher relativ kühlen Haut und Muskulatur.

<sup>3)</sup> Vgl. dazu: Barbour, H. Meyer, Kongreß f. innere Med., Wiesbaden 1913.

Wesentlich aussichtsreicher erscheinen deshalb die Versuche, die an dem antipyretischen Mechanismus beteiligten Faktoren zu verringern und unter solchen Bedingungen die Wirkung zu studieren. Das ist nun bisher mit Erfolg entweder in der Weise geschehen, daß man die Wärmeregulation auszuschalten suchte durch Abtrennung der unteren Gehirnpartien, in denen der Sitz der Wärmeregulation zu suchen ist oder in der Weise, daß man die Wärmeabgabe mehr oder weniger unmöglich machte durch eine hohe Außentemperatur. Aus beiden Versuchsreihen wird man Schlüsse auf die kausalen Zusammenhänge ziehen können.

Danach werden also die ersten Kapitel über die Wirkung auf Gesunde und auf die verschiedenen Fieberarten im wesentlichen deskriptiv gehalten werden müssen, sie werden zeigen, wie der Entfieberungsmodus bei den verschiedenen Tierarten und Fieberarten Unterschiede aufweist; erst aus den letzten beiden Kapiteln werden wir einige Hinweise über den Angriffsort und die Wirkungsart erhalten.

**I. Wirkung des Antipyrins auf Gesunde.** Die normale Körpertemperatur wird durch die therapeutisch wirksamen Dosen nicht wesentlich beeinflusst: am Menschen beobachtete Liepelt<sup>1)</sup> nach 2—3 g keine deutliche Beeinflussung; bei Kaninchen sinkt die Temperatur nach Gaben von 0,5 g (ca. 0,25 g pro Kilo) um 0,2—0,4° [Gottlieb<sup>2)</sup>, Stühlinger<sup>3)</sup>, Kiliani<sup>4)</sup>]; 0,1 pro Kilo wirkt unsicher [Kiliani<sup>4)</sup>], die Grenzdosis ist 0,066 g pro Kilo [Barbour<sup>5)</sup>]. In Kombination mit Chinin beobachtete Santesson<sup>6)</sup> Temperaturabfall bis 2° C ohne die Erscheinungen des Kollapses; bei Meerschweinchen bleibt sie in den meisten Fällen gleich (Stühlinger). Bei Pferd und Rind fand Fröhner<sup>7)</sup> nach toxischen Gaben Erniedrigung um 1,0, bei Hunden und Schafen aber Erhöhung: 0,8—3,3°. Die Deutung dieser paradoxen Temperaturerhöhung ist unklar.

Eine genauere Analyse dieser in ihrem Effekt auf die Körpertemperatur ja nicht sehr starken Wirkung hat nun bemerkenswerter Weise in den meisten Fällen eine deutliche Veränderung des Wärmehaushaltes ergeben: Calorimetrische Untersuchungen von Gottlieb<sup>2)</sup> an Kaninchen ließen nämlich erkennen, daß die Temperaturabnahme begleitet ist von einer Zunahme der Wärmeabgabe (um 5—8,5% gegenüber der Norm); dieser Befund wurde bestätigt durch Stühlinger<sup>3)</sup>, der mit denselben Dosen Antipyrin sogar eine Steigerung der Wärmeabgabe um 16% im Durchschnitt beobachtete (s. unten Kurve S. 1122). Diese vermehrte Wärmeabgabe beruht auf vermehrter Strahlung und Leitung von der Haut, deren Gefäße sich erweitern. Hyperthermie tritt erst bei höheren Dosen (über 0,3 pro Kilo) ein [Barbour<sup>5)</sup>]; dementsprechend hat sich in Stühlingers Versuchen auch die Wasserverdampfung kaum verändert. Beide Autoren berechnen aus ihren Zahlen auch eine Zunahme der Wärmebildung, deren absolute Größe aber nicht diejenige der Wärmeabgabe erreiche, weswegen die Senkung der Körpertemperatur erfolge.

Dieser Berechnungsmodus scheint mir nun nach dem oben Gesagten in gewissem Grade anfechtbar zu sein; denn die vermehrte Wärmeabgabe beruht nicht auf vermehrter Wasserdampf- oder Wärmeabgabe durch die Lungen (Stühlinger), sondern, wie wir annehmen dürfen, auf Erweiterung der Hautgefäße und damit einer stärkeren Erwärmung der Haut; die Wärmeverteilung im Körper ist aber verändert und in diesem Falle der Wärmeinhalt des Körpers vergrößert; da bei den obigen Berechnungen aber diese Tatsache nicht beachtet worden ist, so wird die Steigerung der Wärmebildung hier sehr wahrscheinlich zu klein angenommen. Eine genaue absolute Bilanz ist also danach nicht zu ziehen.

<sup>1)</sup> Liepelt, Archiv f. experim. Pathol. u. Pharmakol. **43**, 154.

<sup>2)</sup> Gottlieb, Archiv f. experim. Pathol. u. Pharmakol. **28**, 170.

<sup>3)</sup> Stühlinger, Archiv f. experim. Pathol. u. Pharmakol. **43**, 166 (1900).

<sup>4)</sup> Kiliani, Pharmakologische Wertbestimmung der technischen Fiebermittel. Archiv intern. de pharm. et de Therap. **20**, 333 (1910).

<sup>5)</sup> H. G. Barbour u. E. S. Wing, The Journ. of pharm. et exp. Therap. **5**, 105 (1913).

<sup>6)</sup> Santesson, Skand. Archiv f. Physiol. 1897.

<sup>7)</sup> Fröhner, Monatshefte f. prakt. Tierheilkunde **5**, 399 (1894).

Schwer vereinbar mit diesen Resultaten der Calorimetrie sind die Beobachtungen E. Müllers<sup>1)</sup> über die CO<sub>2</sub>-Ausscheidung von Kaninchen; er findet bei Kleindosen (subcutan 0,02—0,04 g, Tiergewichte: 1100—1300 g) keine Veränderung, nach etwas größeren (0,04—0,18) aber regelmäßig deutliche Herabsetzung der Kohlensäureausscheidung; z. B. von 1,48 g pro Kilo auf 0,861 durch 0,12 g Antipyrin. Das spricht aber wahrscheinlich für eine verminderte Wärmebildung. Worauf der Unterschied dieser Befunde zu denjenigen am Calorimeter beruht, ob auf der Differenz der verwendeten Dosen — Müller erreichte auch mit seinen größten Dosen noch nicht diejenigen von Gottlieb und Stühlinger — ist nicht zu entscheiden. An letzteres wird man denken können, da Henrijean<sup>2)</sup> mit 0,8 und 1,25 g Antipyrin keine Veränderung der O<sub>2</sub>-Aufnahme beobachtete.

Die calorimetrischen Untersuchungen an Meerschweinchen (Stühlinger) ließen so ausgesprochene Effekte vermissen (s. unter Kurve S. 1126); nimmt man aus allen Zahlen den Durchschnitt, so berechnet sich keine Vermehrung der Wärmeabgabe (100 der Norm zu 100) und eine minimale Abnahme der Wärmebildung (100 : 98). Diese Differenz an sich ist viel zu gering, als daß man bindende Schlüsse daraus ziehen könnte; sie gewinnt nur an Interesse im Zusammenhang mit den weiter unten zu erörternden Wirkungen des Antipyrins auf fiebernde Meerschweinchen, wo als das Wesentliche auch eine Abnahme der Wärmebildung auftritt.

An Menschen liegen nur Gaswechselbestimmungen vor (Liepelt). Liepelt fand mit der Methode von Geppert-Zuntz an drei gesunden Versuchspersonen nach Gaben von 2—3 g Antipyrin stets eine Herabsetzung des O<sub>2</sub>-Verbrauchs und namentlich der Kohlensäureproduktion, so daß der Respirationsquotient sank. Die von ihm gefundenen Durchschnittswerte finden sich in folgender Tabelle zusammengestellt; man sieht, die Abnahme ist nicht beträchtlich, aber regelmäßig vorhanden.

Tabelle I.

	Ohne Antipyrin					Mit Antipyrin				
	O <sub>2</sub> ccm pro kg u. 1'	CO <sub>2</sub> ccm pro kg u. 1'	R.-Q.	Atem- frequ. pro 1'	Atemvol. ccm pro 1'	O <sub>2</sub>	CO <sub>2</sub>	R.-Q.	Atem- frequ.	Atemvol.
K	4,45	3,35	0,75	18	6023	4,05 (—0,4)	2,85 (—0,5)	0,70 (—0,05)	16,5 (—1,5)	5302 (—721)
G	3,7	2,9	0,79	13	5774	3,6 (—0,1)	2,8 (—0,1)	0,78 (—0,01)	17 (+4)	5559 (—175)
R	3,7	3,0	0,81	18,7	5331	3,6 (—0,1)	2,6 (—0,4)	0,72 (—0,09)	18 (—0,7)	4690 (—641)

Danach wäre also für den gesunden Menschen eine Herabsetzung der Wärmebildung durch 2—3 g Antipyrin anzunehmen, und es wäre der Gasenergiewechsel im gleichen Sinne beeinflußt wie der N-Wechsel, der nach Engel — allerdings nach höheren Gaben (4—10 g) — ebenfalls eine deutliche Verringerung zeigt. Über den Wirkungsmechanismus und den Angriffspunkt des Antipyrins läßt sich allerdings aus diesen Versuchen nichts erkennen. Es ist nicht unmöglich, daß es sich beim Gaswechsel zum Teil um eine sekundäre Folgeerscheinung einer deutlich verlangsamten Atmung handelt. Doch dürfte dieser

<sup>1)</sup> E. Müller, Med. Diss. Erlangen 1891.

<sup>2)</sup> F. Henrijean, Travaux du laboratoire de Léon Frédéricq 1, 113; zit. Malys Jahresber. d. Tierchemie 17, 351.



Einfluß kaum so groß sein wie ihn Löwi<sup>1)</sup> einschätzt. Wenn man nämlich den Einfluß einer Differenz der Lungenventilation von 1000 ccm pro Minute für CO<sub>2</sub> = 25 ccm, für O<sub>2</sub> = 9 ccm setzt, so bleibt immer noch eine wenn auch geringe Herabsetzung des Gaswechsels übrig, die auf Kosten des Antipyrins zu setzen wäre. Keinesfalls sprechen die Zahlen für eine Steigerung der Wärmebildung durch Antipyrin, die nur durch die Atmungsverlangsamung verdeckt wird (Löwi). Dagegen ist es nicht unwahrscheinlich, daß das Sinken des Respirationsquotienten auf diese Verlangsamung der Atmung zurückzuführen ist, es sich also nicht um eine qualitative Änderung der Ausnützung der Nahrungsstoffe handelt. Doch wären zur sicheren Entscheidung dieser Frage länger dauernde Versuche nötig.

Calorimetrische Untersuchungen am Menschen liegen nicht vor; doch hat Maragliano<sup>2)</sup> (Plethysmographie) eine Erweiterung der Hautgefäße bei Gesunden (allerdings nur Rekonvaleszenten) beobachtet, die auf eine vermehrte Wärmeabgabe schließen läßt. C. Rosenthal<sup>3)</sup> allerdings (partielle Calorimetrie) sah bei Gesunden keine vermehrte Wärmeabgabe.

Überblickt man diese experimentellen Beobachtungen, so geben sie kein einheitliches Bild der Antipyrinwirkung am Gesunden. Nach Tierarten und vielleicht auch nach Dosen verschieden ist es in den einen Fällen mehr die vermehrte Wärmeabgabe, in den anderen mehr die verminderte Wärmebildung, welche mit den geringen Temperatursenkungen einhergehen.

Doch soll hervorgehoben werden, daß wir im Prinzip bei Gesunden im Einzelfall schwach ausgeprägt dieselbe Änderung des Wärmehaushaltes finden wie beim Fieber (s. u.); dies spricht dafür, daß in beiden Fällen derselbe Mechanismus in Aktion gesetzt wird und wir es bei der Wirkung solcher mittlerer Dosen auf Gesunde nicht etwa generell mit Kollapswirkungen, d. h. mit Temperatursenkung infolge insuffizienter Wärmebildung zu tun haben<sup>4)</sup>.

Eine paradoxe Temperatursteigerung ist wie nach anderen Antipyreticis so auch nach Antipyrin an Menschen [Laache<sup>5)</sup>, Graul<sup>6)</sup>] und Tieren [Fröhner<sup>7)</sup>] beobachtet worden. Experimentell am Tier (Kaninchen) ist sie zuerst hervorgerufen worden mit etwas größeren Dosen Antipyrins durch gleichzeitige vorsichtige Überhitzung (32° C), die so gehalten wurde, daß normale Tiere (ohne Antipyrin) ihre Temperatur beinahe beibehielten [Gottlieb<sup>8)</sup>]. Stühlinger sah in einigen Fällen dasselbe auch schon bei niedrigeren Außentemperaturen. Die Frage, ob es sich hier um eine Lähmung der Temperaturregulation (Gottlieb) handelt, ist dahin zu ergänzen, daß nach Beobachtungen von Barbour<sup>9)</sup> und von Isenschmid<sup>10)</sup> daneben auch eine unmittelbar peripher angreifende Steigerung der Wärmebildung eine Rolle spielen kann. Denn Barbour sah auch an Tieren mit subnormalen Temperaturen (nach unilateraler Abtragung des Gehirns und des Corpus striatum) durch Antipyrin Temperatursteigerung eintreten, ebenso Isenschmid bei Tieren ohne Wärmeregulation (durchtrennter Hirnstamm).

<sup>1)</sup> Noorden, Handbuch d. Pathologie des Stoffwechsels. II. Aufl. II. Bd. Berlin 1907. Hirschwald. S. 781.

<sup>2)</sup> Maragliano, Zeitschr. f. klin. Medizin **17**, 291 (1890).

<sup>3)</sup> C. Rosenthal, Archiv f. Physiol. (Du Bois-Reymond) 1888, S. 1.

<sup>4)</sup> Vgl. hierzu E. Diehl, Arch. f. experim. Pathol. und Pharmacol. **87**, 206 (1920).

<sup>5)</sup> S. Laache, Centralbl. f. klin. Medizin **7**, 545 (1886).

<sup>6)</sup> G. Graul, Deutsche med. Wochenschr. 1899, Nr. 3.

<sup>7)</sup> Fröhner, Monatshefte f. prakt. Tierheilk. **5**, 399 (1894).

<sup>8)</sup> R. Gottlieb, Archiv f. experim. Pathol. u. Pharmacol. **28**, 167 (1891).

<sup>9)</sup> H. G. Barbour u. C. L. Deming, Journ. of pharm. and experim. Therap. **5**, 149 (1913).

<sup>10)</sup> Isenschmid, Archiv f. experim. Pathol. u. Pharmacol. **75**, 10 (1913).

**II. Wirkung des Antipyrins im Fieber.** Wichtiger noch als die geschilderten Versuche an Gesunden erscheinen zur Erklärung der therapeutischen Wirkung des Antipyrins die Versuche an fiebernden Tieren und Menschen. Allerdings darf man zur Beurteilung unserer heutigen Kenntnisse nicht übersehen, daß wir mit der Heranziehung fiebernder Tiere eine neue Unbekannte in die Rechnung bringen. Kennen wir doch in den wenigsten Fällen sowohl mit Sicherheit den spontanen Verlauf des Fiebers und dann die spontanen Änderungen des Energiewechsels, als auch genügend die komplizierten Beziehungen, die schon physiologischer Weise zwischen stärkeren Änderungen der Körpertemperatur und den einzelnen Teilen des Energiewechsels bestehen.

**a) Wirkung des Antipyrins auf das Wärmestichfieber.** Das Wärmestichfieber als Versuchsobjekt bei solchen antipyretischen Versuchen ist von Martin<sup>1)</sup>, Girard<sup>2)</sup> und Gottlieb<sup>3)</sup> herangezogen worden; es erwies sich als methodisch besonders brauchbar. Denn bei richtiger Ausführung ist die Temperatursteigerung eine so gleichmäßig verlaufende, daß die Wirkung eines Antipyreticums aus der Temperaturkurve sicher zu beurteilen ist; weder Anstieg noch Abstieg der Kurve sind durch erhebliche Schwankungen, wie man sie häufig beim septischen Fieber sieht, unterbrochen. Dementsprechend sind denn auch die Untersuchungsergebnisse an solchen Wärmestichtieren gleichmäßig ausgefallen: Antipyrin setzt in Dosen (0,5 g), welche die normale Temperatur nur wenig beeinflussen, die fieberhafte Temperatur von Kaninchen ganz beträchtlich, meist bis zur Norm herab. Als Beispiel sei eine Kurve aus der Arbeit von Gottlieb<sup>4)</sup> wiedergegeben.

Die Beobachtung, daß Antipyrin zur Zeit des spontanen Temperaturabfalls stärker wirke, steht in Parallele zu klinischen Beobachtungen an Infektionsfieber.

Ähnlich dem Antipyrin wirken Morphin und Codein; Gottlieb schließt daraus, daß beide Wirkungen auf Beruhigung gewisser der Temperaturregulation vorstehender Gehirnteile beruhen; dafür spricht, daß auch allgemein Narkotica wie Urethan wirksam sind (0,4 g setzte die Temperatur um 0,4° C und 1,0 g um 1,5° C herab).

Auffallend wenig wirksam fand Gottlieb Natr. salicyl. (0,3 und 0,5 g) und Chinin (0,05—0,1 g); er war danach geneigt, einen prinzipiellen Gegensatz zwischen Antipyrin und Chinin in ihrer Wirksamkeit auf das Wärmestichfieber anzunehmen (0,5 g Antipyrin = —1,8° C, 0,1 Chinin = —0,2—0,5° C). Doch ist dem Gottliebs eigene Beobachtung in einer späteren Arbeit entgegenzuhalten, wo etwas höhere Dosen Chinin im Wärmestichfieber dieselbe antipyretische Wirkung wie Antipyrin entfaltet haben; die Stärke der Wirkung ist also hier eine Frage der Dosierung.

An solchen Wärmestichkaninchen sind nun calorimetische Untersuchungen vorgenommen worden durch Martin<sup>5)</sup> und Gottlieb<sup>6)</sup>; sie haben überein-

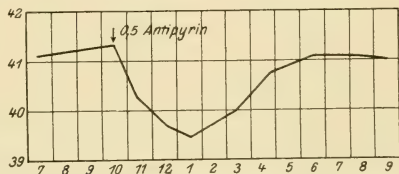


Abb. 1. Wirkung des Antipyrins auf das Wärmestichfieber des Kaninchens. Ordinate = Körpertemperatur. Abszisse = Zeit.

<sup>1)</sup> Martin, Therap. Gaz. **11**, 5. Aug. 1887; zit. nach Gottlieb.

<sup>2)</sup> Girard, Archives de Physiologie 1888, S. 329; zit. nach Gottlieb.

<sup>3)</sup> Gottlieb, Archiv f. experim. Pathol. u. Pharmakol. **26**, 419 u. **28**, 167.

<sup>4)</sup> Gottlieb, l. c. **26**, 428.

<sup>5)</sup> Martin, l. c.

<sup>6)</sup> Gottlieb, l. c.

stimmend ergeben, daß die Temperaturabnahme durch Antipyrin erfolgt unter starker Vergrößerung der Wärmeabgabe. Die Wärmebildung berechnet sich in dem Versuch Martins als wechselnd, in den Versuchen Gottliebs als ebenfalls erhöht, doch natürlich nicht so stark wie Wärmeabgabe. Die vermehrte Wärmeabgabe beruht wohl zweifellos auf vermehrter Leitung und Strahlung von seiten der Haut, d. h. also auf Erweiterung der Hautgefäße; ob auch die Wasserverdampfung erhöht war, ist in den Versuchen Gottliebs wenigstens nicht untersucht.

Man sieht, daß diese Versuche mit den Beobachtungen an normalen Kaninchen (Gottlieb, Stühlinger) sehr gut übereinstimmen.

Gaswechseluntersuchungen an Wärmestichkaninchen zur Zeit des Antipyrese sind bisher auch nicht vorgenommen worden.

Dieser Entfieberungsmodus nun steht zum Modus der spontanen Entfieberung des Wärmestichtieres in merkwürdigem Gegensatz. Wie wir aus

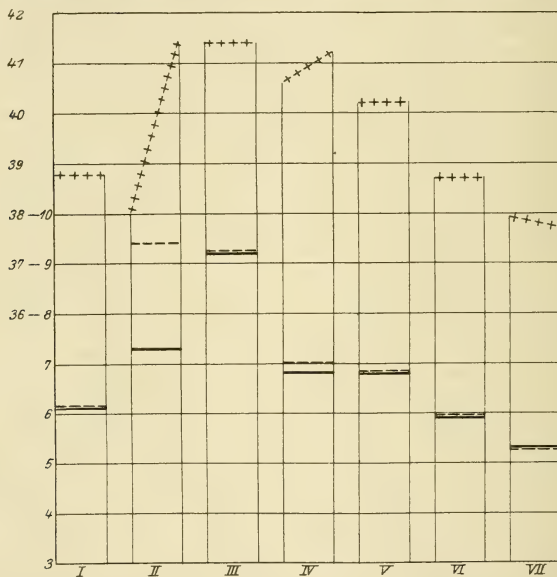


Abb. 2. Wärmeabgabe (—), Wärmebildung (---) und Körpertemperatur (+ + +) im Verlauf des Wärmestichfiebers. I. normal, II. Anstieg, III. Höhe, IV.—VII. 3.—6. Tag spontaner Temperaturabfall nach Schultze (Archiv f. experim. Pathol. u. Pharmacol. **43**, 200, Tab. I, Nr. 4). Ordinate = Wärmeabgabe in Calorien pro Stunde gemessen im Rubnerschen Calorimeter. Wärmebildung aus der Körpertemperatur berechnet. Körpertemperatur in Celsiusgraden. Abszisse = 7—8stündige Versuchsperioden.

den Untersuchungen von Schultze wissen, ist der spontane Temperaturabfall verbunden mit einem beinahe gleichmäßigen Fallen von Wärmeabgabe und Wärmebildung, und zwar liegen bei Erreichung normaler Temperaturen beide Werte auf oder unter der Norm [2 Versuche<sup>1)</sup>]. Als Beispiel ist einer der Fälle in Kurvenform (Abb. 2) wiedergegeben.

<sup>1)</sup> Da die Versuche durchaus gleichmäßig verlaufen, so wird man sie wohl trotz ihrer geringen Zahl als Typus nehmen dürfen. Nach der Tabelle scheint es allerdings, als ob im



Wenn wir nun als antipyretische Wirkung des Antipyrins im Gegensatz dazu noch eine weitere Steigerung der Wärmeabgabe und der Wärmebildung sehen, so darf man vielleicht daraus schließen, daß die Wirkung des Antipyrins nicht identisch ist mit dem spontanen Abklingen des pathologischen Zustandes, den der Wärmestich gesetzt hat, oder jedenfalls kompliziert wird durch besondere Momente.

Die Wirkung des Chinins auf das Wärmestichfieber (Gottlieb) würde diesem Bilde eher ähnlich sein; dabei soll die Wärmebildung stark sinken, die Wärmeabgabe aber etwa gleichbleiben. Doch sind leider diese Versuche wegen der Benutzung des älteren Modells des Rubnerschen Calorimeters methodisch nicht mehr als einwandfrei zu betrachten, da der Einfluß der Wasserverdampfung nicht in Rechnung gesetzt wurde.

Nicht untersucht scheint bisher, wie ein durch Antipyrin entfiebertes Wärmestichtier auf Schwankungen der Außentemperatur reagiert. Man würde daraus erfahren, ob die Wärmeregulation auf ein anderes Niveau durch Antipyrin eingestellt wird.

**b) Toxische Fieber.** Von solchen antipyretisch beeinflusst scheint nur das Fieber nach Tetrahydro- $\beta$ -naphthylamin zu sein. Die Angaben lauten noch widersprechend: nach Stern<sup>1)</sup> und Ionescu<sup>2)</sup> wirkt Antipyrin entfiebernd, nach Feri<sup>3)</sup> dagegen ebensowenig wie Chinin, Phenokoll und Thallin. (Näheres s. S. 1089 unter Tetrahydro- $\beta$ -naphthylamin.) Über die Gründe dieses Versagens ist nichts bekannt; sie aufzuklären hätte aber großes theoretisches Interesse.

**e) Wirkung des Antipyrins auf das septische Fieber.** Es darf als klinisch feststehende Tatsache betrachtet werden, daß fieberhaft erhöhte Temperaturen, zumal wenn sie schon einige Zeit bestanden haben und dem spontanen Abfall zuneigen, bessere Bedingungen für eine antipyretische Wirkung liefern als eine normale Temperatur. Den Grund dafür sieht man seit Liebermeister in einer größeren Erschöpfbarkeit des im Fieber übermäßig gereizten Wärmeregulationszentrums, das deshalb der lähmenden Wirkung des Antipyreticums leichter unterliege. Daß noch direkt antibakterielle Wirkungen mitspielen, wird für das Antipyrin gewöhnlich abgelehnt und als Beweis angeführt, daß die Krankheiten (Pneumonie, Typhus z. B.) in ihrem Verlauf durch Antipyrin nicht beeinflusst werden und die direkte antibakterielle Wirkung von Antipyrin zu gering ist, um in Betracht zu kommen (vgl. S. 1107).

Auch die Temperatur septisch fiebernder Tiere (*Coli pyocyaneus* usw.) wird wesentlich stärker beeinflusst als die gesunder; z. B. bei Stühlinger hat Antipyrin in Gaben von 0,5 g bei gesunden die Temperatur nur um 0,1—0,2, bei fiebernden dagegen um 0,7—1,0° C herabgesetzt; am geringsten wirkt Antipyrin am Beginne des Fiebers; eine Zwischenstellung nimmt das abfallende Fieber ein (Kiliani<sup>4)</sup>). Antipyrin wirkt dabei nicht nur curativ, sondern auch präventiv [Kiliani<sup>4)</sup>, Feri<sup>5)</sup>].

**Wirkung des Antipyrins auf den Gesamtumsatz beim Fiebernden.** Zunächst seien die Untersuchungen an Tieren besprochen: zu nennen sind hier die

zweiten Fall bei der Entfieberung Wärmeabgabe und -bildung oberhalb der Norm lägen; doch wird dies Resultat — unter der Annahme, daß die experimentellen Daten richtig wiedergegeben sind — lediglich nur durch einen Rechenfehler vorgetäuscht.

<sup>1)</sup> Stern, zit. von P. Richter, Virchows Archiv 123.

<sup>2)</sup> Jonescu, Archiv f. experim. Pathol. u. Pharmacol. 60.

<sup>3)</sup> K. Feri, Arch. intern. de pharmacol. et de Therap. 21, 27 (1911).

<sup>4)</sup> Martin-Kiliani, Arch. intern. de pharmacol. et de Therap. 20.

<sup>5)</sup> K. Feri, Arch. intern. de pharmacol. et de Therap. 21, 27 (1911).

kalorimetrischen Experimente von Stühlinger an kranken Kaninchen und Meerschweinchen und die Gaswechseluntersuchungen E. Müllers und Henrijeans an Kaninchen.

Stühlinger arbeitete mit dem Rubnerschen Luftcalorimeter an Kaninchen, welche Pyocyaneusbouillon oder Pneumokokken erhalten haben, in zwei Versuchsreihen: bei normaler Zimmertemperatur ( $20,6^{\circ}\text{C}$ ) und bei einer Temperatur, die schon Überhitzung machte ( $27,0^{\circ}\text{C}$ ). Wir wollen zunächst nur die Resultate der ersten Reihe bei Zimmertemperatur berücksichtigen; die zweite Reihe, die unnötige Komplikationen der Beurteilung bietet, sei erst später besprochen.

Als Resultat ergab sich, durchaus in Übereinstimmung mit den Experimenten bei Wärmestich-Kaninchen, daß die Wärmeabgabe vermehrt ist gegenüber der vorangegangenen „normalen“ Fieberperiode, daß die Wärmebildung im Durchschnitt auch etwas vermehrt wird, aber längst nicht so sehr wie die Wärmeabgabe, so daß beide Werte wie 114 zu 104 stehen.

Als Beispiel seien einige Experimente in Kurvenform wiedergegeben; sie stammen alle vom selben Kaninchen (Nr. VI), sind also untereinander gut

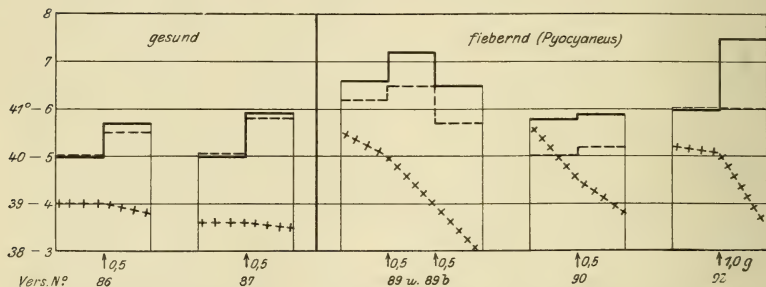


Abb. 3. Wirkung von Antipyrin auf die Wärmeabgabe (—), die Wärmebildung (— — —) und die Körpertemperatur (+ + +) desselben Kaninchens in gesundem und fieberndem Zustand. Nach colorimetrischen Versuchen von Stühlinger<sup>1)</sup>. Ordinate = Wärmeabgabe (—) pro Stunde in Calorien, gemessen im Rubnerschen Calorimeter. Wärmebildung (....) aus der Körpertemperatur berechnet. Körpertemperatur in Celsiusgraden. Abszisse = 1stündige Versuchsperioden. Die Temperatur dieser Perioden fehlt in der Tabelle.

vergleichbar. Es geht daraus hervor, daß dies Tier in gesundem Zustand auf Antipyrin zweimal energisch mit Steigerung der Wärmeabgabe wie Wärmebildung reagiert hat, daß im Fieber der ganze Energiewechsel höher ist als im fieberfreien Zustand und endlich, daß die Entfieberung durch Antipyrin zunächst unter Steigerung beider Faktoren einsetzt; erst in der zweiten Stunde (Vers. 89 b) sinkt die Wärmebildung unter das Niveau im Fieber, bleibt aber noch immer über der normalen Höhe; in einem zweiten Versuch (91 b, Tab. 5) steigen auch in der zweiten Stunde beide Faktoren weiter.

Bei der Entfieberung (normale Umgebungstemperatur) ist also wie in der Norm als Hautfaktor<sup>1)</sup> eine vermehrte Wärmeabgabe zu betrachten; eine Hemmung der Wärmebildung scheint — wenn überhaupt — erst in späteren Versuchsstunden einzutreten.

<sup>1)</sup> Stühlinger, Archiv f. experim. Pathol. u. Pharmakol. 43; nach Tab. 2 und 5 gezeichnet.

Auch bei erhöhter Umgebungstemperatur liegen die Verhältnisse ähnlich. Den Hauptanteil an der Entfieberung hat die Erhöhung der Wärmeabgabe<sup>1)</sup>. Die vermehrt abgegebene Wärme stammt dabei zum Teil aus einer vermehrten Wasserverdampfung, zum Teil aus vermehrter Strahlung und Leitung, man wird also auch hier wie bei gesunden Tieren eine periphere Gefäßerweiterung, aber vielleicht dazu auch eine gesteigerte Atmung annehmen dürfen.

Direkt bewiesen ist eine periphere Gefäßerweiterung bei septisch fiebernden Kaninchen durch W. Rosenthal<sup>2)</sup> mit thermoelektrischen Messungen der Hauttemperatur; aus der wiedergegebenen Kurve ist das prompte Ansteigen der Ohrtemperatur gut abzulesen; sie sinkt stark beim Wiederanstieg der Rectumtemperatur.

Mit diesen calorimetrischen Messungen stimmt es ganz gut überein, daß die  $\text{CO}_2$ -Produktion nach Eduard Müller<sup>3)</sup> beim fiebernden Kaninchen (0,018 bis 0,031 g Antipyrin pro Kilo) trotz kräftiger Antipyrese nur wenig oder gar

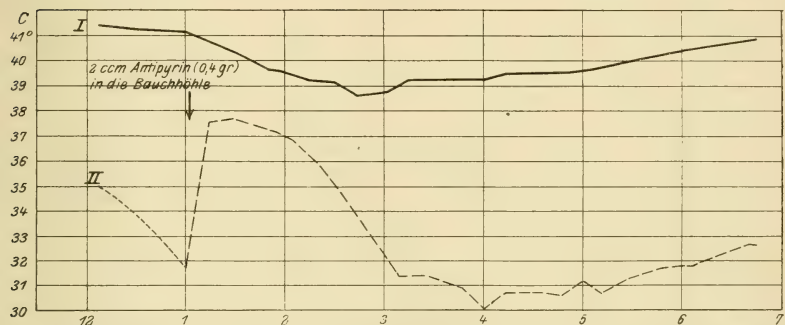


Abb. 4. Wirkung von Antipyrin auf die Temperatur des Rectums (I) und der Falte des Ohrflöffels (II) des fiebernden Kaninchens (zweiter Fiebertag; tuberkulöses Sputum). (Nach W. Rosenthal, Archiv f. Physiol. (Du Bois-Raymond) Suppl. 1893, S. 217.)

nicht sank (1,57 : 1,57 und 1,39 : 1,27), und Henrijean<sup>4)</sup> in 10'-Perioden ein Sinken des  $\text{O}_2$ -Verbrauchs um ca. 15% sah.

Ein prinzipiell anderes Bild aber erhielt Stühlinger<sup>5)</sup> bei septisch fiebernden Meerschweinchen; er fand nämlich im Gegensatz zu den Kaninchen durchweg eine starke Herabsetzung der Wärmeabgabe gegenüber der vorangehenden Fieberperiode; da gleichzeitig auch die Körpertemperatur herabgegangen war, so beschrieb sich daraus eine noch erheblichere Reduktion der

<sup>1)</sup> Ich setze mich dadurch in Widerspruch zu Stühlingers Schlußfolgerungen (l. c. S. 177); denn Stühlinger sagt: „Die Inkongruenz von Wärmebildung und Wärmeabgabe, vor allem aber das Abfallen der ersteren ist es, was die Temperatur herabsetzt.“ Das ist aber von den 10 Versuchen (bei 20,6 und 27,0° C) tatsächlich nur einmal der Fall (Vers. 89 b, Tab. 5, vgl. Kurve); in drei anderen Versuchen (Vers. 37, 39, 47) steigt die Wärmeabgabe stets stärker über die vorangehende Fieberperiode als die Wärmebildung darunter sinkt; in 5 Versuchen ist die Wärmebildung sogar auch erhöht.

<sup>2)</sup> W. Rosenthal, Archiv f. Physiol. (Du Bois-Raymond) Suppl. 1893, S. 291.

<sup>3)</sup> Eduard Müller, Diss. Erlangen 1891.

<sup>4)</sup> F. Henrijean, Travaux du laborat. de L. Frédéricq 1, 277; zit. Malys Jahresber. d. Tierchemie 1887, S. 351.

<sup>5)</sup> Stühlinger, l. c.



Wärmebildung. Die Hemmung der Wärmebildung ist also hier der Hauptfaktor bei der Antipyrese (vgl. die beigegebene Kurve 5, die nach Stühlingers Tabellen gezeichnet ist). Bei den Meerschweinchen tritt danach das sofort ein, was bei (einzelnen?) Kaninchen erst als zweites Stadium erfolgt: das Sinken der Wärmebildung. Was eigentlich die Ursache dieser von vornherein anders gerichteten Reaktion des Meerschweinchens ist, ist schwer zu sagen; man könnte sie als Kollapserscheinung auffassen, doch liegt für die Berechtigung einer solchen Annahme kein Beweis (z. B. Blutdrucksenkung) vor. Man wird deshalb guttun, diese Außendifferenz nicht zu ignorieren und sie vielmehr für zukünftige Untersuchung im Auge zu behalten.

Riethus<sup>1)</sup> fand in Gaswechseluntersuchungen, daß der fiebernde Mensch geradeso wie es Liepelt am gesunden Menschen gefunden hat, auf Antipyrin meist mit einer Verringerung des Gaswechsels antwortet. Trotz der Schwierig-

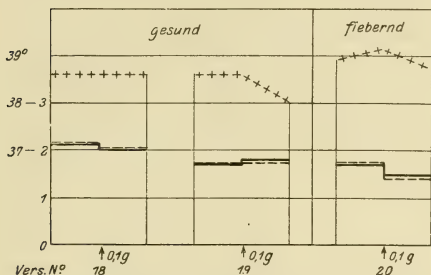


Abb. 5. Wirkung von Antipyrin auf Wärmeabgabe (—), Wärmebildung (....) und Körpertemperatur (+ + + +) desselben Meerschweinchens in gesundem und fieberndem Zustand. Nach calorimetrischem Versuch von Stühlinger (l. c.). Ordinate = Wärmeabgabe pro Stunde in Calorien, gemessen in Rubners Calorimeter. Wärmebildung aus der Körpertemperatur berechnet. Körpertemperatur in Celsiusgraden. Abszisse = Versuchsperioden.

wechsels hervorgerufen, auch hier wird mit der schon beim Gesunden beobachteten Verkleinerung des respiratorischen Quotienten.

Ohne Fieber		Während des Fiebers	
vor Antipyrin	nach Antipyrin	vor Antipyrin	nach Antipyrin
O = 5,0	O = 4,4	O = 6,2	O = 6,0
CO <sub>2</sub> = 3,9	CO <sub>2</sub> = 3,2	CO <sub>2</sub> = 4,2	CO <sub>2</sub> = 3,8
R.-Q. = 0,79	R.-Q. = 0,73	R.-Q. = 0,67	R.-Q. = 0,61

Die Herabsetzung der absoluten Größe des Gaswechsels steht also fest; bevor wir aber hier eine echte Hemmungswirkung des Antipyrins annehmen können, müssen wir die Wirkung der herabgesetzten Temperatur und einer ev. Änderung der Lungenventilation in Rechnung setzen. Das Studium der Protokolle lehrt nun, daß der Einfluß dieser beiden Größen im entgegengesetzten Sinne gewirkt haben muß: die Temperatur ist durchschnittlich um 0,7° C gefallen, das Atemvolumen hat aber um ca. 10% zugenommen (565 ccm).

<sup>1)</sup> O. Riethus, Archiv f. experim. Pathol. u. Pharmakol. 44, 240 (1900).

Wenn man nämlich die Wirkung von  $1^{\circ}\text{C}$  Temperaturunterschied nach Rubner zu etwa 6 % einsetzt, so würde bei Annahme eines  $\text{O}_2$ -Verbrauchs von ca. 270 ccm (nähere Angaben lassen sich aus den Protokollen nicht entnehmen) diese einfache Temperaturwirkung = ca. 11 ccm betragen; die steigernde Wirkung des um 565 ccm vermehrten Atemvolumens auf den  $\text{O}_2$ -Verbrauch ist etwa = 5,1 ccm einzuschätzen, so daß als hemmende Temperaturwirkung etwa = 6 ccm übrigblieben, d. h. pro Kilo und Minute (angenommenes Körpergewicht = 60 kg) = 0,1 ccm. Da sich nun tatsächlich der durchschnittliche  $\text{O}_2$ -Verbrauch pro Kilo und Minute um 0,2 ccm, also etwa das Doppelte vermindert hat, so ist also eine echte Hemmung des Gaswechsels nicht unwahrscheinlich; jedenfalls kann man nicht von einer Steigerung sprechen.

Wie verhält sich nun beim Menschen die Wärmeabgabe unter Antipyrinwirkung? Da die Wärmebildung gar nicht oder nur mäßig herabgesetzt ist, so wäre eine über die Norm erhöhte Wärmeabgabe zu fordern, da die Körpertemperaturen ja energisch herabgesetzt werden. Das ist auch tatsächlich der Fall: C. Rosenthal<sup>1)</sup> hat mit einem von J. Rosenthal für den Arm angegebenen Calorimeter u. a. vergleichende Untersuchungen über die Wirkung von Antipyrin auf Gesunde und Kranke angestellt. Während sich beim gesunden Menschen nach Dosen von 1,5 g kein wesentlicher Einfluß auf die Wärmeabgabe feststellen ließ, hat es sich „mit aller Konstanz herausgestellt, daß Antipyrin durch Steigerung der Wärmeabgabe nach außen wirkt“. Als Beispiel dieser Experimente sei folgendes Protokoll abgekürzt wiedergegeben:

Vers. 66 und 67. 19jähriger Soldat. Pneumonia crouposa. Körpertemperatur =  $40,7^{\circ}\text{C}$ .

Vor Antipyrin: Differenz der registierenden Manometer =  $22\frac{1}{2}$  cm, ein auffallend niedriger, aber für solch fieberhaften Zustände charakteristischer Wert, da er normalerweise als 27,35 cm anzusehen ist.

$1\frac{1}{2}$  Stunde nach 1,5 g Antipyrin Temperatur =  $39,4^{\circ}\text{C}$ : Differenz der Manometer = 36 cm, d. h. beträchtliche Steigerung der Wärmeabgabe.

Diese für den Arm festgestellte Vermehrung der Wärmeabgabe dürfte wohl für den ganzen Körper gelten.

Dasselbe Ergebnis hatten plethysmographische Untersuchungen von E. Maragliano<sup>2)</sup> und thermoelektrische Messungen der Hauttemperatur von Geigel<sup>3)</sup>.

Fassen wir nun diese Beobachtungen bei fiebernden Tieren und Menschen zusammen, so sehen wir, daß das Bild wiederum kein einheitliches ist, die beiden Extreme werden vom Kaninchen und Meerschweinchen gebildet: das Kaninchen entfiebert wesentlich mit verstärkten Wärmeabgaben, das Meerschweinchen wesentlich unter gehemmter Wärmebildung; der Mensch scheint in der Mitte zu stehen; er befreit sich von der überschüssigen Wärmemenge sowohl durch vermehrte Wärmeabgabe wie durch (etwas) verminderte Wärmebildung.

Auf diese mangelnde Einheitlichkeit des Wirkungsmodus sei besonders hingewiesen; solange nicht in größeren Untersuchungsreihen an den verschiedensten Tierarten und Fieberarten doch noch irgendwelche gemeinsame Züge des Entfieberungsbildes nachgewiesen werden, scheint mir der Versuch einer einheitlicheren Darstellung nur durch gewaltsames Schematisieren möglich zu sein.

<sup>1)</sup> C. Rosenthal, Archiv f. Physiol. (Du Bois-Raymond) 1888, S. 1.

<sup>2)</sup> E. Maragliano, Zeitschr. f. klin. Medizin 17, 291 (1890).

<sup>3)</sup> R. Geigel, Verhandl. d. Würzb. Ges. 22, 1; zit. Noorden, Handb. d. Path. d. Stoffw. 2, 788. 2. Auflage. Berlin, Hirschwald, 1907.

Es scheint mir umgekehrt viel eher die Frage berechtigt zu sein, ob nicht gerade diese Mannigfaltigkeit des Wirkungsbildes charakteristisch ist für den Entfieberungsprozeß.

Zunächst könnte man ja daran denken, daß sich der spontane Entfieberungsprozeß ohne Antipyretica oder die Antipyrese durch andere Medikamente prinzipiell von den Wirkungsbildern des Antipyrins unterscheiden könnten; doch zeigt ein genauerer Vergleich, daß auch dort die Verhältnisse nicht einheitlich liegen.

Zum Vergleich mit der spontanen Entfieberung können nur Versuche von Krehl und Matthes<sup>1)</sup> herangezogen werden, da sie an derselben Tierart (Kaninchen) mit derselben Methode angestellt worden sind; es ergaben aber diese Versuche, daß die spontane Entfieberung „nicht einheitlich“ erfolgt; doch scheint in der Mehrzahl der Fälle die Verminderung der Wärmebildung den Hauptfaktor zu bilden. Danach erfolgte allerdings die spontane Entfieberung meist mit anderen Mitteln als durch Antipyrin; doch kommt sowohl beim Antipyrin eine Hemmung der Wärmebildung als auch bei der spontanen Entfieberung eine Vermehrung der Wärmabgabe vor. Derselbe Effekt der Entfieberung kann also mit den verschiedenartigsten Mitteln erreicht werden; ein bindendes Schema scheint hier nicht zu existieren.

Ähnlich liegt es auch mit der Chininwirkung; sie wird wegen der Befunde beim Wärmestichfieber gerne als Gegenbild zur Antipyrinwirkung angeführt. Jedoch — auch die Richtigkeit der calorimetrischen Befunde zugegeben, so zeigt doch die Beobachtung Stühlingers, daß für das septische Fieber der Unterschied nicht gilt; das Wärmestichfieber ist also jedenfalls nur ein Ausnahmefall.

Die Mannigfaltigkeit des Wirkungsbildes also nach Tier- und Fieberarten scheint mir danach charakteristischer als die wenigen Momente, die zunächst zu einer einheitlichen Darstellung verlocken könnten.

Und doch wird man nach einem Gesichtspunkt suchen müssen, der alle diese differenten Beobachtungen als die Folgen eines einheitlichen Geschehens auffassen läßt. Das scheint nun der Fall zu sein; wenn man nicht mehr danach fragt, mit welchen Mitteln die Fiebertemperatur herabgesetzt wird, sondern wenn man die Tatsache hervorhebt, daß die Körpertemperatur herabgesetzt wird, und zwar erstens ohne eine Störung des Wärmehaushalts, die über das Regulierungsvermögen des Organismus hinausgeht und zweitens mit der Tendenz, diese Temperatur längere Zeit auf dem niedrigeren Niveau zu halten.

Denn dadurch erscheint als Wesentlichstes am antipyretischen Prozeß nicht der Weg der Entfieberung, d. i. die Einwirkung auf die Erfolgsorgane, sondern die Einstellung der Wärmeregulation auf ein niedrigeres Niveau durch die Wirkung des Antipyrins auf das Zentrum der Wärmeregulation, das sich im Fieber — nach Liebermeister — in einem Zustand der erhöhten Erregbarkeit befindet und wie Rieth (unter Filehne) nachwies auf eine höhere Temperatur eingestellt ist.

Allerdings ist diese Einstellungsänderung heute noch nur eine unbewiesene Hypothese, da der experimentelle Nachweis fehlt, daß die im Fieber erhöhte Einstellung durch Antipyrin auch wirklich herabgesetzt wird. Er könnte leicht geführt werden wie beim Kairin; mit großer Wahrscheinlichkeit wird er im selben Sinne ausfallen wie dort (s. Bd. 2, S. 12 ff), d. h. es wäre zu fordern, daß

<sup>1)</sup> Krehl u. Matthes, Archiv f. experim. Pathol. u. Pharmakol. 38, 284 (1897).



die Symptome der Gegenregulation gegen Temperaturerhöhung resp. -erniedrigung nicht mehr bei abnorm erhöhter Körpertemperatur wie im Fieber, sondern bei niedrigerer erfolgt.

Von diesem Standpunkt aus erscheint nun auch die Mannigfaltigkeit des Entfieberungsmodus verständlich. Denn erstens ist bekanntlich der Regulationsapparat bei den einzelnen Tierarten und beim Menschen verschieden — es sei nur an die Unterschiede von Schwitzvermögen erinnert — zweitens kommen dem Antipyrin zweifellos neben einer antipyretischen Wirkung auch noch andere davon völlig unabhängige Wirkungen zu, die bei den einzelnen Untersuchungsobjekten je nach ihrer Empfindlichkeit das Bild modifizieren können; hier ist namentlich an die Steigerung der Reflexerregbarkeit und die Krämpfe zu denken, wie sie nach höheren Dosen auftreten, d. h. also eine direkte Steigerung der Wärmebildung; drittens wird man sich wohl vorstellen können, daß ja nach der Art des Fiebers die der Wärmeregulation dienenden Apparate sich in einem Zustand verschiedener Anspruchsfähigkeit befinden.

Aus diesen drei Momenten dürfte es sich erklären, warum die Einstellung der Körpertemperatur in einem Falle mehr durch verminderte Wärmebildung, im anderen mehr durch vermehrte Wärmeabgabe erfolgt. Die Bedeutung jedes Momentes im Einzelfall kann in den vorliegenden Experimenten kaum aus dem Gesamtbild herausgeschält werden; dazu sind die Bilder zu vieldeutig; man wird also — wie schon oben ausgeführt — nicht entscheiden können, ob bei der Antipyrinwirkung z. B. auf das fiebernde Kaninchen, wo Wärmeabgabe und Wärmebildung über die Norm erhöht sind, eine primäre Steigerung der Wärmebildung vorliegt, die aber überkompensiert wird durch vermehrte Wärmeabgabe, weil die Wärmeregulation auf ein tieferes Niveau eingestellt ist, oder umgekehrt eine primär gesteigerte Wärmeabgabe (direkte Gefäßerweiterung) und ein regulatorischer Ausgleich durch Steigerung der Wärmebildung<sup>1)</sup>.

Diese Analyse im einzelnen kann nur durchgeführt werden unter vereinfachten Versuchsbedingungen, wie sie eine teilweise oder vollständige Ausschaltung der Wärmeregulation schaffen können. Das ist erfolgt in Überhitzungsversuchen und nach Abtrennung der nervösen Zentren der Wärmeregulation.

**Versuch mit teilweiser oder vollständiger Ausschaltung der Wärmeregulation.** Die ersten Versuche an Überhitzten stellten Engel und Fr. Müller<sup>2)</sup> an, und zwar um die widersprechenden Meinungen klinischer Beobachter einer experimentellen Prüfung zu unterziehen. Maragliano<sup>3)</sup> und Bielschowski<sup>4)</sup> betonten nämlich die Notwendigkeit des Schweißausbruches und der Hautgefäßerweiterung für die antipyretische Wirkung des Antipyrins, d. h. also einer gesteigerten Wärmeabgabe. Andere Kliniker<sup>5)</sup> waren im Gegensatz dazu der Meinung, daß der Schweiß unbeschadet der Wirkung durch Atropin oder Agaricin unterdrückt werden kann<sup>6)</sup>. Engel ließ deshalb Patienten mit normaler Temperatur ein Dampfbad von 42,5° C und 15 Minuten Dauer mehreremal mit und ohne Antipyrin nehmen. „Die Versuche zeigen übereinstimmend

<sup>1)</sup> Vgl. hierzu Hermann Freund, Arch. f. experim. Path. und Pharmakol. 88, 216 (1920).

<sup>2)</sup> Engel, Mitteilungen aus d. med. Klinik Würzburg, 2, 93 (1886).

<sup>3)</sup> Zit. nach Engel, l. c. S. 146.

<sup>4)</sup> Zit. nach Engel, l. c.

<sup>5)</sup> Literatur bei Engel, l. c.

<sup>6)</sup> Nur die völlige Unterdrückung der Schweißbildung würde hier beweisend sein können, da zur kräftigen Wärmeentziehung schon ganz geringe Schweißmengen genügen (Zuntz).

geringere Temperaturerhöhung bei denjenigen Dampfbädern, bei welchen die Versuchspersonen zur gleichen Zeit unter der Wirkung des Antipyrins (4—5 g) standen.“ Als Beispiel sei Versuchsreihe B angeführt. Besonders hervorzuheben ist nach Aussage der Tabelle, daß die Patienten unter Antipyrinwirkung durchaus nicht kühler in das Dampfbad gingen als ohne Antipyrin; sonst wäre ja eine langsamere Erwärmung nicht verwunderlich.

Versuchsperson	1884	Temp. der Achselhöhle um 6 <sup>h</sup>	Temp. der Achselhöhle um 8 <sup>h</sup>	Max. im Rectum im Bade (8—8,15 <sup>h</sup> )	g Antipyrin	Temp. d. Achselhöhle um 10 <sup>h</sup>
c)	20. XI.	37,1	37,0	37,9	5,0	37,5
	24. XI.	37,1	36,8	38,3	—	37,2
	26. XI.	37,3	37,0	38,1	—	37,2
	28. XI.	37,2	36,8	37,7	5,0	37,0
d)	17. XI.	36,7	—	38,2	—	37,4
	20. XI.	36,7	36,7	37,3	5,0	37,0
e)	20. XI.	37,1	36,9	37,7	5,0	37,0
	24. XI.	37,2	37,0	38,3	—	37,5
	26. XI.	37,1	36,9	38,1	—	37,4
	28. XI.	36,9	37,1	37,9	5,0	37,0

Daraus schließt Engel, daß hier die Temperaturherabsetzung nach Antipyrin als Folge einer Verminderung der Wärmeproduktion angesehen werden muß, da durch die Versuchsanordnung eine Steigerung der Wärmeabgaben unmöglich gemacht ist.

Zum Vergleich hat Fr. Müller noch eine Reihe ähnlicher Versuche mit Chinin, Hydrochinon (2,0 g), Kairin (0,2 g), Thallin (1,0 g) und Salicylsäure (5,0 g) angestellt, die das merkwürdige Resultat ergaben, daß nur noch Chinin (2,0 g 6 Stunden vorher) dieselbe Wirkung hat wie Antipyrin („doch war dieses Verhalten bei Chinin nicht so konstant als bei Antipyrin, wohl deswegen, weil die Versuchspersonen einige Male nach den großen Chinindosen Übelbefinden, Ohrensausen und Schweiß zeigten“), durch Hydrochinon, Kairin und Thallin und Salicylsäure stieg dagegen die Temperatur höher als an den Kontrolltagen<sup>1)</sup>.

Daraus zieht Müller den Schluß, daß auch Chinin die Wärmebildung herabsetzt. Die temperatursteigernde Wirkung der anderen Medikamente erklärt er durch Erweiterung der Hautgefäße und eine dadurch vermehrte Wärmefaufnahme<sup>2)</sup>.

Das methodisch Wertvolle an diesen Antipyrinversuchen ist die Anwendung einer Umgebungstemperatur über der Körpertemperatur; wenn man nicht die etwas gezwungene Annahme machen will, daß der langsamere Anstieg der Körpertemperatur durch verlangsamte Wärmefaufnahme bedingt ist<sup>3)</sup>, so sprechen diese Resultate also unbedingt für eine verminderte Wärmeproduktion unter Antipyrinwirkung, ein Schluß, den man nach der gleichzeitigen Entdeckung einer den Eiweißstoffwechsel hemmenden Antipyrinwirkung durch Müller und Engel sonst als wohlbegründet ansehen darf<sup>4)</sup>. Brauchbar für solche ver-

<sup>1)</sup> Leider sind die beiden Versuchsreihen ohne weiteres nicht ganz vergleichbar, da das zweitemal das Bad 45,0—46,6° C hatte, also um 4° C höher temperiert war als das erstemal.

<sup>2)</sup> So plausibel an sich die Deutung ist, zwingend erscheint sie nicht, da dasselbe Resultat auch eine gesteigerte Wärmebildung geben könnte.

<sup>3)</sup> Was ja bei der relativen Kürze der Versuche (15 Minuten) denkbar wäre, z. B. derart, daß die Hautgefäße sich veengerten und dadurch die Wärmefaufnahme verlangsamte würde.

<sup>4)</sup> Vgl. hierzu die Arbeit von Hermann Freund und F. Strassmann, Arch. f. experim. Pathol. und Pharmakol. 69. 12 (1912).

gleichende Untersuchungen scheint mir der Temperaturanstieg zu sein, denn die Kurve des Temperaturabfalls ist durch kein Medikament zu beeinflussen [Chinin, Antipyrin, Phenacetin, Natr. salicyl., Alkohol, Atropin: v. Bering und Minkowski, Verh. d. Kongr. f. i. Med. 24, 300 (1907)], wahrscheinlich deswegen, weil die Bedingungen für die Wärmeabgabe so günstig (Hautgefäßerweiterung) sind, daß sie durch medizinische Beeinflussung nicht mehr gesteigert werden können und weil für die Wärmebindung durch Wasserverdunstung nur ein zu mäßiger Grad von Hautfeuchtigkeit in Betracht kommt, als daß die Schweißsekretion in tropfbar flüssiger Form darauf ohne Einfluß ist.

Viel schwieriger sind Versuche zu beurteilen, bei denen die Umgebungstemperatur unterhalb der Körpertemperatur liegt, wie sie Gottlieb<sup>1)</sup> und nach ihm Stühlinger<sup>2)</sup> angestellt haben. Gottlieb fand an Kaninchen, daß eine kleine Gabe Antipyrin, welche nach dem Gehirnstich die Körpertemperatur deutlich erniedrigt, bei hoher Außentemperatur die Temperatur um  $0,6^{\circ}\text{C}$  herabsetzt, während die Temperatur eines Kontrolltieres unverändert geblieben war<sup>3)</sup>. Gottlieb schließt daraus, daß kleine Antipyringaben hier die normale Regulation dieser hohen Außentemperatur gegenüber durch Einschränkung der Wärmebildung nicht nachweisbar beeinträchtigen. Aber es muß doch hervorgehoben werden, daß eine wenn auch geringe Senkung der Körpertemperatur eingetreten ist, ein Erfolg, der nach dem Ausweis sämtlicher Protokolle am unvergifteten Tiere niemals beobachtet wurde; das würde diese Resultate in Parallele setzen lassen mit den oben genannten Versuchen Engels am Menschen, die Gottlieb unbekannt geblieben waren, und vielleicht bedeuten, daß Antipyrin die Wärmebildung doch noch etwas stärker herabsetzt, als sie schon in der Norm herabgesetzt ist zum Schutz gegen die hohe Außentemperatur. Allerdings ist für die Beurteilung dieser Experimente die Frage noch offen, ob eine Temperaturerniedrigung durch gesteigerte Wärmeabgabe wirklich unmöglich war. Ohne calorimetrische Untersuchungen läßt sie sich nicht definitiv entscheiden. Stühlinger, der statt bei  $31^{\circ}$  bei  $27^{\circ}\text{C}$  Außentemperatur gearbeitet hat, sah nämlich in zwei Experimenten durch Antipyrin noch Temperaturabfall unter erhöhter Wärmeabgabe eintreten; doch sind die beiden Versuchsreihen wegen der Temperaturdifferenzen nicht direkt vergleichbar. Jedenfalls muß man im Auge behalten, daß die Annahme einer gehemmten Wärmebildung nur unter der Voraussetzung gilt, daß keine Steigerung der Wärmeabgabe möglich war (wie in den Experimenten Engels unter Müller).

Steigerte Gottlieb die Antipyrindosen (0,75—1,0 g), so trat, wie schon oben gesagt, der paradoxe Erfolg ein, daß die Körpertemperatur statt zu fallen anstieg, und zwar um ganz beträchtliche Grade.

Geradeso wirken auch große Morphindosen, während tief narkotisierende Urethandosen (1,0 g bei 1750 g Körpergewicht Cornealreflex aufgehoben) keine abnorme Temperatursteigerung hervorrufen; die Narkose als solche ist es im Fall der Überhitzung also nicht, welche temperaturherabsetzend wirkte; in der Urethannarkose ist vielmehr die Temperaturregulation voll erhalten. Es muß eine spezifische Wirkung großer Antipyrin- resp. Morphindosen sein, die

<sup>1)</sup> Gottlieb, Archiv f. experim. Pathol. u. Pharmakol. 26, 419 (1890) u. 28, 167 (1891).

<sup>2)</sup> Stühlinger, Archiv f. experim. Pathol. u. Pharmakol. 43, 166 (1900).

<sup>3)</sup> Chinin hatte etwa denselben Effekt wie Antipyrin, allerdings nur den einer relativen Temperaturherabsetzung. Salicylsäure (1,0 g) dagegen steigerte die Körperwärme in 4 Stunden um  $0,8^{\circ}\text{C}$  (Kontrolltier:  $+0,15^{\circ}\text{C}$ ), nachdem sie sich 3 Stunden lang in den Grenzen der Norm gehalten hatte, also in gewissem Sinne ein ähnliches Resultat wie Fr. Müller.



unter diesen Umständen die Temperatur steigerte. Gottlieb deutet dies so, daß die Gegenregulation gegen Überhitzung aufgehoben wird.

Von dieser Deutung ist die Erhöhung der Wärmebildung experimentell bewiesen durch calorimetrische Versuche Stühlingers<sup>1)</sup>, der bei 27° C Außentemperatur arbeitete<sup>1)</sup>. Hervorgehoben aber ist diese Steigerung der Wärmebildung wahrscheinlich nicht durch die indirekte Einflüsse (Lähmung der Wärmeregulation, Gottlieb), sondern durch direkte Reizung an den Erfolgsorganen der Wärmebildung, da auch nach Ausschaltung der Wärmeregulation infolge Durchschneidung des Hirnstamms Antipyrin temperatursteigernd wirkte [Isenschmid<sup>2)</sup>], ebenso wie bei hypopyretischen Tieren (unilaterale Abtragung des Zentrums und Corp. striatum), Barbour<sup>3)</sup>. Auf weitere Versuche Stühlingers<sup>4)</sup> an fiebernden Kaninchen und Meerschweinchen bei hoher Außentemperatur sei nur hingewiesen; sie unterscheiden sich nicht wesentlich von der Beobachtung bei niedriger Temperatur. Ihre Beurteilung ist natürlich noch schwerer als die der anderen Versuche.

Zusammenfassend läßt sich nach diesen Überhitzungsversuchen sagen, daß sie uns zwei Wirkungen des Antipyrins wahrscheinlich gemacht haben: eine hemmende Wirkung auf die Wärmebildung beim Menschen und wahrscheinlich auch beim Kaninchen durch kleinere Dosen und eine steigernde beim Kaninchen durch größere Dosen, und zwar ist diese letzte Wirkung wahrscheinlich peripher bedingt mit Umgehung der wärmeregulierenden Zentren. Es scheint mir notwendig, die Hemmungswirkung des Antipyrins zu betonen und auf die betreffenden Versuche (s. oben) hinzuweisen, da man in der Literatur meist nur die Steigerung der Wärmeabgabe als den dem Antipyrin allein charakteristischen Wirkungsmodus hervorgehoben findet.

**Versuche an Tieren ohne Wärmeregulation.** Einen gewissen Abschluß haben diese analytischen Versuche gefunden durch die Experimente am künstlich poikilotherm gemachten Tier [Krehl und Matthes<sup>5)</sup>, Isenschmid<sup>6)</sup>]. Isenschmid arbeitete an Kaninchen, denen das Halsmark oder der mediane Teil des Hirnstamms (hinter dem Zwischenhirn und vor dem vorderen Vierhügel-paar) durchtrennt und damit die Wärmeregulation völlig aufgehoben war. In einem geeignet temperierten Brutschrank blieb die Körpertemperatur solcher Tiere lange Zeit konstant. Antipyrin hatte nun auf die Halsmarktiere in Dosen von 0,23—0,4 g (subcutan) keine Wirkung auf der Temperatur; in den Fällen mit durchtrenntem Hirnstamm fand sich aber in 4 von 5 Fällen eine Temperatursteigerung (0,6° bei 0,34 g, 0,7° bei 0,25 g, 0,7 bei 0,5 g und 1,95° bei 0,5 g). Die Ursache dieser Temperatursteigerung sieht Isenschmid wohl mit Recht in dem gesteigerten Muskeltonus und der verstärkten Atmung, die diese Tiere zeigten. Zu verwerten ist deshalb wohl nur die erste Versuchsreihe; wenn hier nicht etwa eine geringe Steigerung der Wärmebildung durch Erhöhung des

<sup>1)</sup> Stühlinger, l. c.

Bemerkenswerterweise nimmt auch die Wärmeabgabe zu, ein sicheres Zeichen, daß die Möglichkeit, die Körpertemperatur auch durch gesteigerte Wärmeabgabe herabzusetzen, bei 27° C jedenfalls noch vorhanden ist (bei steigender Körpertemperatur!); sie erfolgt zum Teil durch gesteigerte Wasserabgabe. — Ein Meerschweinchen reagierte auch hier ganz anders wie die Kaninchen: Temperaturerniedrigung durch Hemmung der Wärmebildung.

<sup>2)</sup> Isenschmid, Archiv f. experim. Pathol. u. Pharmakol. **75** (1913).

<sup>3)</sup> Barbour and Deming, Journ. of Pharmac. and experim. Therap. **5**, 149 (1913).

<sup>4)</sup> Stühlinger, l. c.

<sup>5)</sup> Krehl u. Matthes, zit. bei Stühlinger, Archiv f. experim. Pathol. u. Pharmakol.

**43**, 187.

<sup>6)</sup> Isenschmid, Archiv f. experim. Pathol. u. Pharmakol. **75**, 10 (1913).

Muskeltonus gerade eine direkte Hemmung der Wärmebildung kompensierte, so sprechen diese Versuche also für den Mangel einer direkten Wirkung des Antipyrins auf die Höhe des Stoffwechsels. Die Hemmung der Wärmebildung, die wir oben bei einer Reihe von Fällen sahen, ist danach also keine primäre Wirkung des Antipyrins, sondern muß als Folge einer Wirkung auf ein nervöses Zentrum betrachtet werden, das höher als die Vierhügel liegt, wahrscheinlich im Zwischenhirn (Tuber cinereum ?); da hier der Sitz der Wärmeregulation zu suchen ist<sup>1)</sup>, so wird man in der Vermutung kaum fehl gehen, darin einen Akt des Wärmeregulation zu erblicken.

Damit finden auch die Ansichten von Sawadowski<sup>2)</sup> ihre Bestätigung, der nach Durchschneidungsversuchen an Hunden den Sitz der Antipyrinwirkung in die Gegend des Corpus striatum verlegte.

Calorimetrisch sind Kaninchen ohne Wärmeregulation (Halsmarkdurchtrennung) von Krehl und Matthes<sup>3)</sup> (unpublizierte Versuche) untersucht worden; es wurde weder Temperaturänderung noch Änderung des Wärmehaushaltes gefunden; das läßt den Schluß zu, daß auch in den Versuchen von Isenschmid und Freund und Grafe<sup>4)</sup> die Temperaturgleichheit nicht etwa einer zufälligen Kompensation von gesteigerter Wärmeabgabe und Wärmebildung beruht.

In diesem Verhalten künstlich poikilothermer Tiere scheint nun eine echte Differenz in der Wirksamkeit der einzelnen Antipyretica zutage zu treten; denn Chinin wirkt (wie Morphin) unter diesen Bedingungen deutlich temperaturherabsetzend (s. Bd. 2, S. 76 ff.), Salicylsäure temperatursteigernd. Die Temperatursteigerung durch Salicylsäure scheint dabei im Gegensatz zu den obigen Beobachtungen mit Antipyrin nicht von einer gesteigerten Motilität herzuführen, sondern auf direkter Stoffwechselwirkung (Isenschmid).

Faßt man die geschilderten Erfahrungen über die Wirkungen des Antipyrins auf den Wärmehaushalt zusammen, so wird man wohl sagen können, daß die Hauptwirkung des Antipyrins auf die nervösen Zentren der Wärmeregulation gerichtet sein dürfte und daß sie dort eine Herabsetzung der Regulationseinstellung auf ein niedrigeres Temperaturniveau herbeiführt (und zwar muß man das konsequenterweise für Fiebernde wie Gesunde annehmen). Doch ist die Annahme einer Einstellungsänderung schon hypothetisch und nur per Analogiam mit dem Kairin (bei dem ja diese Änderung der Einstellung experimentell bewiesen erscheint) gerechtfertigt. Auch ob diese Wirkung als Lähmung (Narkose) oder als Reizwirkung zu betrachten ist, ist experimentell nicht entschieden; für erstere Auffassung spricht die gleichzeitige analgetische Wirkung des Antipyrins und die dem Antipyrin analoge Wirkung von Urethan beim Wärmestichfieber.

Daneben kommt dem Antipyrin wahrscheinlich noch eine zweite, hiervon unabhängige, die Wärmebildung steigernde Wirkung zu infolge Steigerung der Reflexerregbarkeit, die sich in Muskelsteifigkeit und Neigung zu Krämpfen äußert. Diese Wirkung nimmt mit steigenden Dosen zu.

<sup>1)</sup> Vgl. dazu Isenschmid u. Schnitzler, Archiv f. experim. Pathol. u. Pharmakol. **76**, 202 (1914); dort Literatur.

<sup>2)</sup> J. Sawadowski, Diss. (russ.) St. Petersburg 1887; zit. bei Barbour u. Deming, Journ. of pharm. an experim. Therap. **5**, 149 (1913); vgl. auch A. Ch. Girard, Rev. med. de Suisse rom. 1887, 1<sup>2</sup>; zit. nach Löwi, Handb. d. Stoffwechselfathol. **2**, 788, v. Noorden. Berlin, Hirschwald, 1907.

<sup>3)</sup> Zit. bei Stühlinger, l. c.

<sup>4)</sup> H. Freund und E. Grafe, Archiv f. experim. Pathol. und Pharmakol. **70**, 135 (1912).

Daß darüber hinaus noch andere direkte Wirkungen bei der Antipyrese eine Rolle spielen — wie etwa eine peripher angreifende Gefäßerweiterung — scheint experimentell weder im einen noch im anderen Sinne entschieden.

Aber schon durch die oben bezeichnete Doppelwirkung mag es sich erklären, warum das Bild der antipyretischen Wirkung (d. h. der Modus der Entfieberung) bei den verschiedenen Tierarten so verschieden verläuft: je nach ihrer Empfindlichkeit wird die Steigerung der Wärmebildung eine größere oder kleinere Rolle spielen und das Regulationszentrum zu Gegenregulationen zwingen. Möglicherweise stammen diese Differenzen aber auch von prinzipiellen Unterschieden in der Art der Wärmeregulation bei den einzelnen Untersuchungsobjekten.

**Wirkung auf Diabetes.** Klinisch wird von günstigem Einfluß des Antipyrins auf den Diabetes berichtet<sup>1)</sup>, experimentell ließ sich auf den Pankreasdiabetes kein hemmender, sondern ein steigender Einfluß feststellen [Baldi<sup>2)</sup>].

Nach Lépine<sup>3)</sup> hindert Antipyrin den Glykogenabbau in der Leber (Meerschweinchen, Leberanalysen nach 0,1 und 0,2 g pro kg Körpergewicht). Neuerdings hat Pitinini<sup>4)</sup> die Wirkung chronischer Antipyrinzufuhr auf die Leber von Kaninchen untersucht (1 Monat täglich 0,5 g). Histologisch finden sich danach in den Leberzellen Anzeichen von trüber Schwellung. Es wird daraus der Schluß gezogen, daß Antipyrin die Leberfunktion herabsetzt.

Der Gaswechsel von Muskelbrei in vitro (Methode Batelli) wird im Verhältnis zu Chinin nur wenig gehemmt [Senta<sup>5)</sup>].

## Antipyrinabkömmlinge.

**Salipyrin.** Antipyrinsalicylat  $C_{11}H_{12}N_2O - C_7H_6O_3$ . Farblose Krystalle. Schmelzp. 92° C. Schwer wasserlöslich.

Von Guttman<sup>6)</sup> in die Therapie eingeführt. Therapeutisch (wie Antipyrin) erst in hohen Dosen (0,5—1,0 g pro dos. 2,0 g! Ney 6,0 g! pro die) wirksam. Als lästige Nebenerscheinungen sind beschrieben: Schweiß, Exantheme, selbst Hautneurosen<sup>7)</sup>. Über klinische Vergiftungsfälle vgl. Ritter<sup>8)</sup>, Scharfe<sup>9)</sup>, Dittmer<sup>10)</sup>, Dumstrey<sup>11)</sup> u. a. 1 g hat schon Vergiftungssymptome ausgelöst<sup>6)</sup>, während 20 g unter Umständen ohne Schaden vertragen wurden<sup>12)</sup>.

Tierexperiment: Letale Dosis für weiße Mäuse 1,2 mg pro Gramm Körpergewicht. Symptome: Leichte Konvulsionen. Letale Dosis für Meerschweinchen 1,6 mg pro Gramm Körpergewicht<sup>13)</sup>.

Auf das isolierte Katzenherz stärker wirksam als Salicylsäure<sup>14)</sup>.

<sup>1)</sup> Z. B. Hauriot, *Compt. rend. de l'Acad. des Sc.* **114**, 432; zit. nach Maly, *Tierchemie* (1892), S. 502.

<sup>2)</sup> D. Baldi, *Arch. di Farm. e di Terap.* **94**, II; zit. nach Maly, *Tierchemie* (1895), S. 535.

<sup>3)</sup> R. Lépine u. Porteret, *Compt. rend.* **106**, 1023; zit. nach Maly, *Tierchemie* (1888), S. 212.

<sup>4)</sup> E. Pitinini, *Arch. di farmacol. speriment. e scienze aff.* **29**, 65 (1920).

<sup>5)</sup> Senta, *Arch. intern. de Pharm. et de Thér.* **18**, 217 (1908).

<sup>6)</sup> Guttman, *Berliner klin. Wochenschr.* (1890), Nr. 37.

<sup>7)</sup> Schmey, *Therap. Monatshefte* (1897), S. 175.

<sup>8)</sup> Ritter, *Berl. klin. Wochenschr.* (1908), S. 338.

<sup>9)</sup> Scharfe, *Therap. Monatshefte* (1903), S. 163.

<sup>10)</sup> Dittmer, *Med. Woche* (1903), S. 579.

<sup>11)</sup> Dumstrey, *Deutsche med. Wochenschr.* (1903), 461.

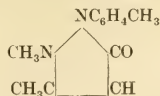
<sup>12)</sup> Mühlbauer, *Wiener med. Wochenschr.* (1897), S. 196.

<sup>13)</sup> Worth Hale, *Hygienic Laboratory Bull.* **53**, Washington (1909).

<sup>14)</sup> Trzeczieski, *Nachrichten d. Univ. Kiew* (1908); zit. nach Maly, *Tierchemie* (1909), 1268.



**Tolypyrrin.** 1-Tolyl-2,3-dimethyl-pyrazolon-(5)  $C_{12}H_{14}N_2O \cdot CH_3$



Analog dem Antipyrrin gebaut; nur enthält es statt der Phenylgruppe die Tolylgruppe. Farblose, bitter schmeckende Krystalle. Schmelzp.  $136-137^{\circ}C$ . Schwer wasserlöslich.

Tierexperimentell genauer untersucht von zur Mühlen<sup>1)</sup>: Wird unverändert ausgeschieden, der Nachweis gelingt in allen Organen; bei subcutaner Injektion auch im Speichel, der Schleimhaut des Magen-Darmkanals und in der Galle nachweisbar.

Wirkung: Frosch: 2,5 g pro Kilogramm letale Dosis. Zuerst Steigerung der Reflexerregbarkeit, dann Lähmung. Direkte Muskel-, Nerven- und Herzwirkung gering (Froschherz  $0,6\text{‰}$  ohne Wirkung); keine Blutveränderungen in vitro. Katze: Letal 0,365 g pro Kilogramm subcutan; intravenös 0,18–0,20. Krämpfe. Auf Puls und Blutdruck von geringer Wirkung. Ebenso gering Wirkung auf überlebende Gehirne. Hund: 0,112 g pro Kilogramm intravenös machte Krämpfe. Auf fiebernde Katze deutlich antipyretisch. Keine diuretische Wirkung.

Klinisch von Guttman zuerst verwendet (wie Antipyrrin); nach Liebreich<sup>2)</sup> stärker reizend als Antipyrrin.

**Orthotolypyrrin.** Schmelzp.  $110-113^{\circ}C$ . Wirkung wie Tolypyrrin, nur weniger giftig.

**Tolysal.** Tolypyrrinsalicylat  $C_{12}H_{14}N_2O - C_7H_6O_3$ . Farblose Krystalle. Schmelzp.  $101-102^{\circ}C$ . Schwer wasserlöslich. Bitter schmeckend.

**Acetopyrrin.** Verbindung von Acetylsalicylsäure und Antipyrrin. Die Pankreassekretion soll dadurch erhöht werden<sup>3)</sup>.

**Anilipyrrin.** Lose Verbindung von Antipyrrin und Acetanilid<sup>4)</sup>.

**Mandelsaures Antipyrrin** (Tussol).

**Salicylessigsäures Antipyrrin** (Pyronal).

**Methyläthylglykolsaures Antipyrrin** (Astrolin).

**Camphersaures Antipyrrin.** Die Camphersäure soll die Schweißsekretion beschränken; enthält aber zu wenig Camphersäure (Fränkel, Arzneimittelsammlung 1912, S. 235).

**Chinopyrrin.** Kombination von Chinin und Antipyrrin. Per os sehr giftig, weil es rasch resorbiert und aufgespalten wird<sup>5)</sup>.

**Monochloralantipyrrin** (Hypnal). Narkotisch wirkend wie Chloral, tödliche Dosis entspricht dem Chloralgehalt. Infolge des Antipyrringehalts steigt die Pulszahl und der Blutdruck nach kleinen Dosen. Vergleichende Tierversuche von Herz, Diss. Breslau 1892.

**Jodopyrrin.** Klinisch verwendet als Antirheumaticum, -neuralgicum und -syphiliticum. Vgl. Paul Haink, Diss. Leipzig 1906. Dort Literatur.

<sup>1)</sup> Friedrich von zur Mühlen, Diss. Dorpat (1894).

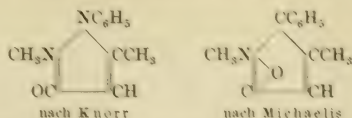
<sup>2)</sup> Liebreich, Therap. Monatshefte (1893), S. 182.

<sup>3)</sup> Jul. Zwintz, Wiener med. Presse **45**, 759; zit. nach Maly, Tierchemie (1904), S. 106.

<sup>4)</sup> A. Gilbert u. P. Yoon, Compt. rend. de la Soc. de Biol. **49**, 634; zit. ibid. (1897), S. 85.

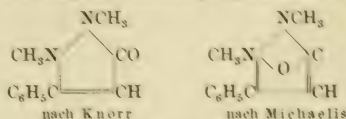
<sup>5)</sup> Zit. nach Karl Kobert, Zeitschr. f. experim. Pathol. u. Ther. **9**, 4 (1911).

**3-Antipyrin<sup>1)</sup>**. 1-Phenyl-2,5-dimethyl-pyrazolon-(3). (Isoantipyrin von Lederer genannt).



**Ausscheidung:** Im Harn von Fröschen, Kaninchen, Katzen und Hunden nachgewiesen; von Warmblütern gepaart und ungepaart ausgeschieden. Ausscheidung auch in Darm, Magen und durch Speichel. Ein Krampfgift wie Antipyrin; doch giftiger. Die Verschiebung der CO-Gruppe aus der 5-Stellung in die 3-Stellung ist also mit Wirkungsverstärkung verbunden.

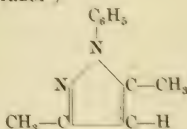
**Isoantipyrin<sup>3)</sup>**. 3-Phenyl-1,2-dimethyl-pyrazolon-(5). (Michaelis)



Verhält sich ganz ähnlich wie 3-Antipyrin, ist jedoch weniger giftig; auch die Krämpfe sind nicht so heftig. Antipyretisch so wirksam etwa wie Antipyrin [Biberfeld<sup>4)</sup>].

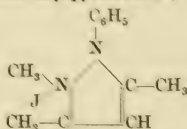
**1-Phenyl-2, 4-dimethyl-pyrazolon-(5)**. Schmelzpt. 125° C. Schwerer wasserlöslich als Antipyrin, in kaltem leichter als in warmem. Die antipyretische Wirkung (Kaninchens) war inkonstant.

**1-Phenyl-3, 5-dimethylpyrazol<sup>5)</sup>**



In Wasser schwer lösliche Flüssigkeit. Qualitativ gleich, nur quantitativ schwächer wirksam als das Jodmethylat des 1-Phenyl-3,5-methyl-pyrazols.

**Jodmethylat des Phenylldimethylpyrazols<sup>6)</sup>**



in Wasser leicht lösliche Krystalle. Ruft bei Fröschen (0.01—0.05 g) zentrale

<sup>1)</sup> A. Gilbert u. P. Yoon, Compt. rend. de la Soc. de Biol. **49**, 634; zit. ibid. (1897), S. 85.

<sup>2)</sup> Zit. nach Karl Kobert, Zeitschr. f. experim. Pathol. u. Ther. **9**, 4 (1911).

<sup>3)</sup> Michaelis, Annalen d. Chemie u. Pharmazie **338**, 271; zit. nach Kobert, Zeitschr. f. klin. Medizin **62**, 4.

<sup>4)</sup> Biberfeld, Zeitschr. f. experim. Pathol. u. Ther. **5** (1908).

<sup>5)</sup> v. Tappeiner, Archiv f. experim. Pathol. u. Pharmakol. **28**, 295 (1891).

<sup>6)</sup> Sabbatani, Annal. di Chim. et di Farm. **17**, 209; zit. nach Maly, Tierchemie (1893), S. 70.

<sup>7)</sup> Archiv f. experim. Path. u. Pharmakol. **28**, 295 (1891).

Lähmung hervor, Erregbarkeit der peripheren Nerven und Muskeln erhalten. Herzreaktion anscheinend intakt.

Meerschweinchen (0,1–0,2 g) zuerst Krämpfe und Dyspnöe, dann Lähmung und Tod durch Atemstillstand. Herz ult. mor.

Analog wirkt das **Chlormethylat**<sup>1)</sup>.

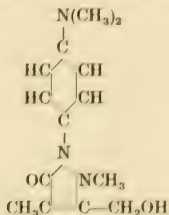
**Jodmethylphenylpyrazol.** Lähmung des Zentralnervensystems. Erhöhung des Pulsdrucks unter Pulsverlangsamung. Am Auge mydriatisch [Sabbatini<sup>2)</sup>].

**Methylanipyrin**<sup>3)</sup>. 1-Phenyl-2, 3, 4-trimethyl-pyrazolon-(5). Weißes Pulver. Schmelzp. 82° C. Leicht wasserlöslich. Mit Eisenchlorid Rotfärbung. Giftiger und stärker antipyretisch als Antipyrin wirkend. Kaninchen: 1500 g 1,0 g letale Dosis. Tod unter Krämpfen.

**1-Phenyl-2, 4-dimethyl-3-methylol-pyrazolon-(5)**<sup>3)</sup>. Weißes Pulver. Schmelzpunkt 173°. Schwer wasserlöslich. Weniger antipyretisch als Antipyrin (Kaninchen). Noch schlechter antipyretisch wirken die Ester: Benzoyl ester (Schmelzpunkt 118° C), der Salicyl ester (131° C), der Acetylsalicylsäure ester (93–94° C). Diese geringe Wirkung der Ester wird nicht verstärkt durch Einführung einer Amidogruppe am Benzolringe.

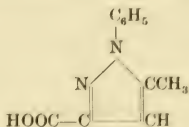
**1-Phenyl-2, 4-dimethyl-3-p-amidobenzoylmethylol-pyrazolon-(5)**<sup>3)</sup>. Schmelzpunkt 189°. Schwer wasserlöslich. Ohne antipyretische Wirkung (Kaninchen, Heumfries).

**1-(p-Dimethylamido-phenyl) 2, 4-dimethyl-3-oxymethyl-pyrazolon-(5)**<sup>4)</sup>.



Kaninchen 1,5 g noch nicht tödlich. Vergiftungsverlauf nicht näher beschrieben. Hund 3 g vertragen. Hat sich klinisch nicht bewährt wegen Nebenwirkungen (Urticaria, Erregungszustände, Magenbeschwerden usw.).

**Carbon- und Sulfosäurederivate: 1-Phenyl-5-methyl-pyrazol-3-carbonsäure**<sup>5)</sup>



Krystalle, in heißem Wasser löslich. Frosch: Minimale letale Dosis 0,5 g. Zentrale Lähmung. Meerschweinchen: Letale Dosis 1,0 g. Tod durch Atmungslähmung. Herz ult. mor. Anfangs Dyspnöe und Parese der

<sup>1)</sup> Archiv f. experim. Path. u. Pharmakol. **28**, 295 (1891).

<sup>2)</sup> Sabbatini, Annal. di Chim. et di Farm. **17**, 209; zit. nach Maly, Tierchemie (1893), S. 70.

<sup>3)</sup> Biberfeld, Zeitschr. f. experim. Pathol. u. Ther. **5** (1908).

<sup>4)</sup> Julius Katzmann, Diss. München (1910).

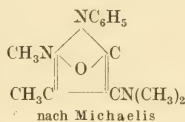
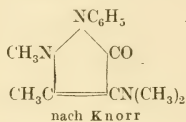
<sup>5)</sup> v. Tappeiner-Canné, Archiv f. experim. Pathol. u. Pharmakol. **28**, 295 (1891).





Dosis. Tod unter allgemeiner Lähmung des Zentralnervensystems. Auf Kaninchen waren 5—6 g ohne Wirkung. Maus (13 g Gewicht) 0,05 g letal. Wärmestichfieber (Kaninchen) wurde nicht antipyretisch beeinflusst. Nur geringe diuretische Wirkung auf das Kaninchen (vgl. mit Phenylmethylpyrazolcarbon-säure).

**Pyramidon.** 1-Phenyl-2, 3-Dimethyl-4-Dimethylamido-5-Pyrazolon, 4-Dimethyl-amino-antipyrin.



Leitet sich vom 4-Amidoantipyrin dadurch ab, daß die beiden H-Atome des  $\text{NH}_2$  durch je ein Methyl ersetzt sind.

Schwer löslich (nur zu 5,5%). Schmelzp.  $108^\circ \text{C}$ . Gibt mit den meisten Alkaloidreagenzien Fällungen (Mayers Reagens, Dragendorffs, R., Gerbsäure usw.), mit Eisenchlorid blaue Farbe, Kaliumnitrit +  $\text{H}_2\text{SO}_4$  violett nach Erhitzen. Millons Reagens erst blau, dann rot. Bromwasser violett. Salpetersäure violett bei Erhitzen<sup>1)</sup>.

Klinisch als Ersatzmittel des Antipyrins gebraucht, etwa zu  $\frac{1}{4}$ — $\frac{1}{3}$  der von diesem erforderlichen Dosis.

Thevenon und Roland<sup>2)</sup> benutzten die Tatsache, daß Pyramidon in Gegenwart oxydierender Stoffe eine violette Färbung annimmt, zum Nachweis von Blut in Harn, Kot und pathologischen Flüssigkeiten an Stelle der Benzidinprobe. Die Resultate werden von Arons<sup>3)</sup> bestätigt.

Das allgemeine Wirkungsbild toxischer Dosen ist durch Erregungserscheinungen des Zentralnervensystems charakterisiert, die bei Warmblütern stärker hervortreten als bei Kaltblütern. Nach Filehne<sup>4)</sup> tritt bei Fröschen zunächst Stupor ein, dann Krämpfe, die Pikrotoxinkrämpfen gleichen; schließlich tritt wieder ein Lähmungszustand auf, wobei eine curareartige Lähmung der motorischen Nervenendigungen zu beobachten ist. Die Hörschwelle wird nach Macht, Greenberg und Isaacs<sup>5)</sup> um 50% erhöht, das Orientierungsvermögen von Ratten nach Macht und Bloom<sup>6)</sup> beträchtlich herabgesetzt. Pyramidon ist 4—5 mal giftiger als Antipyrin, das die curareartige Wirkung auch vermissen läßt. 15 mg kleinste letale Dosis [bei Fröschen mittlerer Größe<sup>4)</sup>].

Bei Warmblütern beherrschen die Krämpfe das Vergiftungsbild bei gleichzeitiger Benommenheit des Sensoriums. Die epileptiformen Krämpfe treten in den Extremitäten (Schwimmbewegungen) wie in der Nacken- und Kaumuskulatur auf. Starker Speichelfluß, Erbrechen. Atmung sehr beschleunigt. Letale Dosis: Für Hunde 0,4 g<sup>7)</sup> [0,22 g nach Lépine<sup>8)</sup>], Kaninchen 0,4 g<sup>4)</sup> (1,25 g<sup>7)</sup> pro Kilogramm per os), Meerschweinchen 0,3 g, Katzen 0,26 g.

<sup>1)</sup> Weitere Reaktionen s. R. Kobert, Zeitschr. f. klin. Medizin **62**, 15.

<sup>2)</sup> Thevenon u. Roland, Journ. Pharm. et Chim. **16**, S. 18 (1917).

<sup>3)</sup> H. Arons, Deutsche med. Wochenschr. **47**, 190 (1921).

<sup>4)</sup> Filehne, Zeitschr. f. klin. Medizin **32** (1897).

<sup>5)</sup> D. J. Macht, Greenberg u. S. Isaacs, l. c.

<sup>6)</sup> D. J. Macht u. W. Bloom, l. c.

<sup>7)</sup> R. Kobert, Zeitschr. f. klin. Medizin **62**, 35.

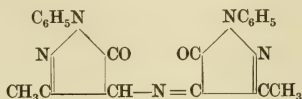
<sup>8)</sup> Lépine, zit. nach Kobert, l. c.

Pyramidon ist nach Kobert<sup>1)</sup> weit giftiger als Amidoantipyrin, von dem es sich nur durch ein Mehr von zwei Methylgruppen unterscheidet.

Am Menschen sind letale Dosen nicht bekannt; klinisch erfreut es sich zurzeit großer Beliebtheit als Antipyreticum und Nervinum, weil es allmählicher und nachhaltiger wirkt als die anderen Präparate und weniger unangenehme Nebenerscheinungen aufzuweisen hat. Doch finden sich in der Literatur eine große Reihe von Klagen über unzuverlässige Wirkung<sup>2)</sup>, über Kollapserscheinungen, Brechen, lästige Schweiße, Urticaria<sup>3)</sup> usw.

Die Ausscheidung erfolgt zum Teil durch den Urin. Unverändert konnte es nicht erhalten werden<sup>4)</sup>. Der darin beobachtete rötliche Farbstoff<sup>5)</sup> wurde von Jaffe<sup>6)</sup> als Rubazonsäure erkannt.

Rubazonsäure (Knorr). Pyrazolderivat  $C_{20}H_{17}N_5O_2$ . Schmelzp.  $181^\circ C$ .

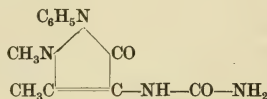


Von Jaffe in Menschen- und Hundeharn nachgewiesen; etwa 1—3% des eingenommenen Pyramidons entsprechend. Im Hundeharn (längere Zeit 3—5 g pro die) als Vorstufe, vielleicht als Phenylmethylamidopyrazolon ausgeschieden, welche nach Ansäuern durch Oxydation an der Luft in den Farbstoff übergeht. Die Isolierung aus dem Urin geschah durch Ansäuern und Stehenlassen an der Luft; der Farbstoff scheidet sich allmählich in roten Flocken aus. Der Farbstoff geht als Ammoniakverbindung mit Purpurfarbe in Essigester über und wird beim Abdestillieren des Lösungsmittels ammoniakfrei in roten Nadeln erhalten.

Aus dieser Bildung der Rubazonsäure geht hervor, daß das Pyramidon im tierischen Organismus, wenn auch nur zu einem geringen Bruchteil entmethylt wird derart, daß ihm drei an den beiden Stickstoffatomen befindliche Methylgruppen entzogen werden, während die mit Kohlenstoff verbundene intakt bleibt. Außerdem findet bei der Verschmelzung der Pyramidonmoleküle in Rubazonsäure eine Abspaltung von Ammoniak statt.

Neben der Rubazonsäure konnte Jaffe aus Hundeharn eine gepaarte Glykuronsäure unbekannter Zusammensetzung isolieren und in ziemlich großen Mengen (bis 6%) Antipyrilharnstoff (Uramidoantipyrin), ein Analogon der Uramidosäuren, welche nach Darreichung von Sarkosin, Tannin und anderen Amidosäuren entstehen.

Antipyrilharnstoff [Knorr<sup>7)</sup>]



in Blättchen krystallisierend. Schwer in Wasser und Alkohol löslich, in Eisessig leicht lösliche Substanz. Schmelzp.  $245^\circ$ .

<sup>1)</sup> R. Kobert, Zeitschr. f. klin. Medizin **32**, 35.

<sup>2)</sup> B. Lufinski, Therap. Monatshefte (1907).

<sup>3)</sup> Klinische Literatur s. Julius Katzmann, Diss. München (1910). — W. Ernst, Diss. Halle (1905).

<sup>4)</sup> Jaffe, Berichte d. Deutsch. chem. Gesellschaft **35**, 2895 (1902).

<sup>5)</sup> Gregor, Therap. Monatshefte (1900).

<sup>6)</sup> Jaffe, Berichte d. Deutsch. chem. Gesellschaft **34**, 2737 (1901).

<sup>7)</sup> L. Knorr, Annalen d. Chemie u. Pharmazie **293**.



Die Entstehung des Antipyrilharnstoffs setzt voraus, daß die beiden am Amidostickstoff sitzenden Methylgruppen (wahrscheinlich durch Oxydation) entfernt werden; an die somit regenerierte Amidogruppe lagert sich dann der Atomkomplex CONH an. Der Entmethylierungsvorgang geht also nicht so weit wie bei der Bildung der Rubazonsäure.

Außer durch die Nieren wird Pyramidon auch durch die Speicheldrüsen, die Magenschleimhaut und die Dünndarmschleimhaut ausgeschieden [subcutane Zufuhr, Hund, Katze, Kaninchen<sup>1)</sup>].

Die Verteilung im Organismus ist quantitativ nicht studiert; mittels qualitativer Proben läßt es sich Hunden nach subcutaner Injektion in allen Organen und im Blut nachweisen<sup>1)</sup>.

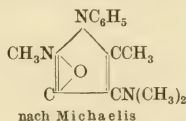
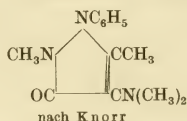
Wirkung auf das Blut in vivo ist nach Sprimon<sup>2)</sup> je nach der Dosis verschieden. Kleine Dosen (0,05 g pro Kilogramm) (bei Hunden?) sollen die Menge des Hämoglobins und der Erythrocyten vermehren (ebenso die allgemeine Ernährung; mittlere Dosen (0,05—0,125 g) bewirkten Zerstörung der Erythrocyten mit Anämie ohne wesentliche Störung des Allgemeinbefindens. Große Dosen (0,125—0,2 g) verursachten akute Anämie durch rasche Zerstörung der Erythrocyten; dabei zeigten Hunde keine Schädigung der Leber und Niere, Kaninchen bei großen Dosen manchmal parenchymatöse Nephritis.

Die antibakterielle Wirkung ist sehr gering (im Vergleich zu Chinin), geprüft mit 4proz. Lösung [Hartung<sup>3)</sup>]; Gaswechsel von Muskelbrei wird nur schwach (im Vergleich zu Chinin) gehemmt<sup>4)</sup>. Eine Beeinflussung des Phagocytärixindex läßt sich ebenfalls nicht nachweisen<sup>5)</sup>.

Die antipyretische Wirkung ist nicht genauer analysiert; experimentell ist — soviel ich sehe — lediglich von Deucher<sup>6)</sup> folgendes festgestellt. Bei fiebernden Typhuskranken wird der bestehende Stickstoffverlust durch Antipyringaben verringert, nach Aussetzung der Antipyringaben wird jedoch der eingesparte Stickstoff durch vermehrte Ausgabe wieder abgegeben. Erneute Antipyringaben haben auf die Stickstoffausscheidung keine Wirkung mehr.

Camphersaures-Pyramidon<sup>7)</sup> wird bis zu 2 g in 24 Stunden gut vertragen. 0,5 g haben deutliche antipyretische Wirkung. Die Schweißsekretion ist nur unwesentlich vermehrt, Blutdruck und Blutbild bleiben unverändert.

### 1-Phenyl-2, 5-dimethyl-4-dimethylamino-pyrazolon-(3).



Wasserlöslicher als Pyramidon. Schmelzp. 74° C. Viel weniger giftig als Pyramidon (also gerade umgekehrt wie bei den entsprechenden Antipyrinen)

<sup>1)</sup> R. Kobert, Zeitschr. f. klin. Medizin **62**, 25.

<sup>2)</sup> Wladimir Sprimon, Zur Toxikologie des Pyramidons. Diss. Petersburg (1904) (russ.). Im Original unzugänglich.

<sup>3)</sup> Hartung, Archiv f. experim. Pathol. u. Pharmacol. **64**, 383 (1911).

<sup>4)</sup> Senta, Arch. intern. de Pharm. et de Thér. **18**, 217 (1908).

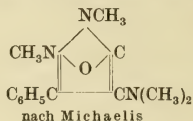
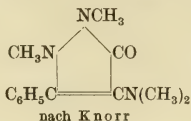
<sup>5)</sup> Keutzler u. Benzur, Zeitschr. f. klin. Medizin **67**, 242 (1909).

<sup>6)</sup> P. Deucher, Zeitschr. f. klin. Medizin **57**, S. 429.

<sup>7)</sup> G. Nardelli, Arch. di Farm. XIX, 215 (1915), zit. nach Zentralbl. f. Biochem. u. Biophys. **18**, 626 (1916/17).

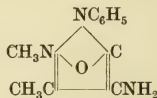
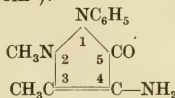
an Kalt- und Warmblütern, aber nach Biberfeld<sup>1)</sup> auch weniger antipyretisch wirkend. Im Gegensatz zum Pyramidon tritt im Harn der Versuchstiere keine Rubazonsäure auf, sondern die Substanz erscheint vermutlich unverändert wieder.

**Isopyramidon<sup>2)</sup>.** 1,2-Dimethyl-3-phenyl-4-dimethylamino-pyrazolon-(5).



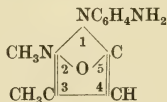
Schmelzp. 118° C. Gut wasserlöslich. Eisenchlorid: blau-violettrot. Kaliumnitrit (H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> verdünnt): blau. Viel weniger giftig als Pyramidon. Das Isopyramidon ist wenig giftig. 1,0 g werden pro kg vom Kaninchen ohne Vergiftungserscheinungen ertragen. Bei Katzen und Hunden nach 0,5 g pro kg subcutan: Speichelfluß, bei etwas höheren Dosen: Erbrechen. Keine Krämpfe<sup>2)</sup>.

**4-Amidoantipyrin<sup>2)</sup>.**



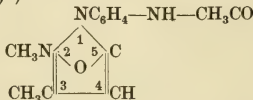
Auf seine chemischen Reaktionen genauer untersucht von P. Hoffmann<sup>3)</sup>. Gibt z. B. mit salpetriger Säure Rotfärbung (Pyramidon Blaufärbung), mit Bromwasser Violettfärbung (Pyramidon schwarz). Von Frosch und Kaninchen zum Teil als solches, zum Teil als Chromogen resp. Farbstoff ausgeschieden. Es ist weniger giftig als Antipyrin; Krämpfe wie bei Antipyrin. Die Amidogruppe hat also nicht, wie sonst oft, die reizende Wirkung des Antipyrins verstärkt.

**1-Amidoantipyrin<sup>2)</sup>**



Leicht wasserlöslich. Mit Eisenchlorid: rotgelb. Brom: gelb-grün. Weniger giftig als Antipyrin. Ähnlich dem 4-Amidoantipyrin. Ohne antipyretische Wirkung [Kaninchen<sup>3)</sup>]. „Die Einfügung der Amidogruppe in das Antipyrin wirkt also in gleicher Weise auf das Nervensystem reizmindernd, ob nun das NH<sub>2</sub> in den Fünfring oder in den Sechsring des Moleküls eintritt“.

**1-m-Acetylamidoantipyrin<sup>2)</sup> <sup>4)</sup>**



<sup>1)</sup> Biberfeld, Zeitschr. f. experim. Pathol. u. Pharmakol. 9 (1908).

<sup>2)</sup> R. Kobert, Zeitschr. f. klin. Medizin 62, 57 (1907).

<sup>3)</sup> P. Hoffmann, Arch. intern. de Pharm. et de Ther. 6, 171 (1899).

<sup>4)</sup> R. Kobert, Zeitschr. f. klin. Medizin 62, 57. Es heißt dort zwar **p-ortho-acetylamidoantipyrin**; dies ist aber handschriftlich in **1-metaacetylamidoantipyrin** korrigiert.

Weniger wasserlöslich als die Amidoantipyrene. Mit Eisenchlorid rot-gelbbraun. Mit Bromwasser weißlicher Niederschlag. Vereinigung von Antipyrin und Acetanilid auch in größeren Dosen (0,1 g pro Kilogramm) von Kaninchen, Hunden und Katzen ohne Störungen vertragen; wirkt nicht antipyretisch [Kaninchen, Heuinfusfieber<sup>1)</sup>].

**1-p-Dimethylamidoantipyrin<sup>1)</sup>.** Weißes Pulver. Schmelzpt. 136—137° C. Leicht wasserlöslich. Eisenchlorid rot. Salpetrige Säure grün. Energische antipyretische Wirkung (Kaninchen). Mit Ausnahme von Trismus nur Lähmungserscheinung; Erbrechen. Hund: 5500 g 1,0 g letale Dosis.

Das Acetylderivat **1-p-Acetylamidophenyl-2, 3-dimethyl-pyrazolon-(5).** Weißes Pulver. Schmelzpt. 221°. Antipyretisch wirkungslos [Kaninchen, Eiterfieber].

**p-Dimethylamidopyramidon<sup>1)</sup>.** Vielmal giftiger als Pyramidon. Hund: 0,04 g pro Kilogramm; Kaninchen: 0,02 g. Tod unter Krämpfen. Dabei geringe antipyretische Wirkung.

**1-Phenyl-2, 3-dimethyl-4-diäthylamido-pyrazolon-(5)<sup>1)</sup>.** Weißes Pulver von geringer Wasserlöslichkeit. Höheres Homologes des Pyramidons; etwa so wirksam wie Pyramidon.

**1-Phenyl-2, 3-dimethyl-4-diäthylamidomethyl-pyrazolon-(5)<sup>1)</sup>.** Leicht in Wasser mit alkalischer Reaktion löslich. Schmelzpt. 73° C. Aufzufassen als höheres Homologes des Pyramidons. Schwächer als dieses antipyretisch wirkend, krampferzeugend.

**1-Phenyl-2, 4-dimethyl-3-dimethylamidomethyl-pyrazolon-(5)<sup>1)</sup>.** Schmelzpunkt 86 bis 88°. Leicht wasserlöslich (alkalisch). 0,2—0,3 g letal (mittelgroße Kaninchen). Antipyretisch wenig wirksam. Giftiger als Pyramidon.

**1-Phenyl-2, 4-dimethyl-3-diäthylaminomethyl-pyrazolon-(5)<sup>1)</sup>.** Salzaures Salz. Weißes Pulver. Leicht wasserlöslich. Weniger giftig und antipyretisch wirksam als Pyramidon. Kaninchen 1500 g. 1,5 g subcutan letale Dosis.

**1-Phenyl-2-äthyl-3-methyl-4-diäthylamino-pyrazolon-(5)<sup>1)</sup>.** Schmelzpt. 96°. Weißes, in Wasser schwer lösliches Pulver. 1,5 g per os letal für mittelgroße Kaninchen. Antipyretische Wirkung inkonstant.

**Antipyriliminodiäthylbarbitursäure<sup>1)</sup>.** Weißes Pulver. Schmelzpt. 260° C wasserunlöslich. Antipyretisch und hypnotisch unwirksam.

**Bisantipyril-Piperazin<sup>1)</sup>.** Antipyretisch unwirksam.

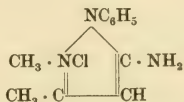
**Thiobisantipyrin<sup>1)</sup>.** Antipyretisch unwirksam.

**Piperidylantipyrin<sup>1)</sup>.** Schmelzpt. 144° C. Relativ giftig. (Biberfeld im Gegensatz zu Kobert<sup>2)</sup>. 1,5 g per os Kaninchen. Tod in 24 Stunden. Weniger antipyretisch als Pyramidon.

**Azoantipyrin.** Wasserunlöslich. Schon 0,03—0,04 g per Kilogramm rufen bei Hunden Erbrechen hervor.<sup>3)</sup>

**Iminopyrine<sup>3)</sup>.** Starke Basen; daher nur die Salze verwendbar:

**Salzsaures Iminopyrin**



<sup>1)</sup> Biberfeld, Zeitschr. f. experim. Pathol. u. Ther. 5 (1908).

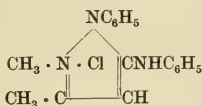
<sup>2)</sup> R. Kobert, Zeitschr. f. klin. Medizin 62, 57 (1907).

<sup>3)</sup> Karl Kobert, Zeitschr. f. experim. Pathol. u. Ther. 9, 1 (1911).



Für Warmblüter relativ indifferent. Hund (12 kg) starb nach 2,0 g subcutan nach 4 Tagen. Auf Blut ohne Wirkung. Das isolierte Katzenherz (Langendorff) wurde von 50 mg (auf 100 ccm Durchströmungsflüssigkeit?) nicht geschädigt.

### Salzsaures Anilopyrin.



Frösche: Letale Dosis 5 mg; Kaninchen: letale Dosis 20 mg (pro Kilogramm?) Anfangs Erregung, dann Lähmung des Zentralnervensystems.

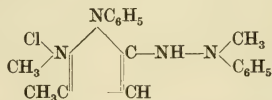
**Antipyriliminopyrin<sup>1)</sup>.** Schmelzp. 202°. Schwer wasserlöslich. Antipyretisch wenig wirksam (Kaninchen).

**Methylantipyriliminopyrin<sup>1)</sup>.** Gelbliches Pulver. Schmelzp. 183—185°. Etwas stärker antipyretisch wirksam als salzsaures Salz, ähnlich dem Pyramidon, aber giftiger als Pyramidon. Schlecht wasserlöslich. Hund: 0,2 g pro Kilogramm letale Dosis. Curareartige Wirkung am Frosch.

**Benzoyliminopyrin<sup>1)</sup>.** 1-Phenyl-2, 3-dimethyl-5-benzoyliminopyrin. Schmelzpunkt 176° C. Mittelgroßes Kaninchen: 0,35 g subcutan, 1,0 g per os letale Dosis. Krämpfe. Wenig antipyretisch wirksam.

**2-5-Methylphenylhydrazinopyrin<sup>2)</sup>.** Untersucht wurden:

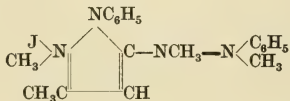
#### 1. Das salzsaure Salz



Ruft in neutraler Lösung in vitro in Verdünnungen von 1 : 200—3000 Methämoglobinbildung hervor (Huhn, Kaninchen, Meerschweinchen), der bei Katzen- und Hühnerblut die Bildung von Kathämoglobin folgt. Unter Kathämoglobin versteht Kobert einen nahen Verwandten des Methämoglobins, die unlösliche Modifikation desselben. Näheres über Kathämoglobin siehe bei W. Dilling<sup>3)</sup>.

Frosch: 5 mg letale Dosis. Reine Lähmungserscheinungen. Auch das Herz wird gelähmt, aber ult. mor. Kaninchen (620 g) letale Dosis 0,1 g subcutan. Reine Lähmung. Keine Blutwirkung in vivo. Mittelgroße Katze verträgt 0,1—0,2 g.

#### 2. Jodmethylat<sup>2)</sup>.



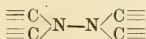
<sup>1)</sup> Biberfeld, Zeitschr. für experim. Pathol. u. Ther. 5 (1908).

<sup>2)</sup> Karl Kobert, Zeitschr. f. experim. Pathol. u. Ther. 9, 1 (1911).

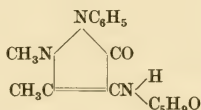
<sup>3)</sup> W. Dilling, Atlas der Krystallformen und der Absorptionsbänder der Hämochromogene. Stuttgart (1910). Spektraltafeln der Absorptionsbänder der Blutfarbstoffe. Stuttgart (1911).

Weißes Blättchen. Schmelzp.  $191^{\circ}\text{C}$ . Löslich in Wasser (neutral), Alkohol, Chloroform; unlöslich in Äther, Ligroin usw. Hat — im Gegensatz zum salzsaurigen Salz — keine Blutwirkung und wahrscheinlich auch keine Lähmungswirkung auf das Zentralnervensystem; dagegen curareartige Lähmung der peripheren motorischen Nervenendigungen.

Karl Kobert glaubt diese eigenartige Wirkungsdifferenz darauf zurückführen zu können, daß hier auch das letzte H-Atom des basischen Restes des Phenylhydrazins durch ein organisches Radikal ersetzt ist (R. Heinz) und daß die Curarewirkung durch die vier an die  $—\text{N}—\text{N}—$ Gruppe gebundenen C-Atome bedingt und erklärt wird.



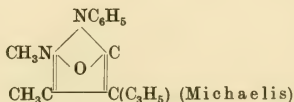
### Valerylamidoantipyrin (Neopyrin)<sup>1)</sup>.



Weißes Krystalle. Bitterer Geschmack. Neutrale Reaktion der Lösung. Schmelzpunkt  $203^{\circ}$ . Schwer wasserlöslich. Kaninchen: Letale Dosis ca. 5,7 g pro Kilogramm (also weniger giftig als Antipyrin). Tod unter Krämpfen. Antipyretisch wirksam. (Wärmestich- und Jauchefieber.) Keine Methämoglobinbildung.

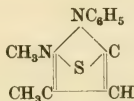
**Bromvalerylamidoantipyrin<sup>1)</sup>.** Farblose Blättchen.  $206^{\circ}\text{C}$  Schmelzp. Kaninchen: per os 0,5 g pro Kilogramm letal unter Konvulsionen. Antipyretisch.

### 4-Allylantipyrin<sup>2)</sup>.



In Wasser leicht löslich. Lähmendes Mittel bei Fröschen. Bei Katze und Hund: Krämpfe und Tod schon bei Dosen von 0,3 g pro Kilogramm. Hämorrhagien im Magen-Darmkanal.

### 5-Thiopyrin<sup>3)</sup>.



Ohne Wirkung auf Blut in vitro. Auf Frösche stärker krampferregend wirkend als Antipyrin; Tod durch nachfolgende Lähmung. Bei Warmblütern herrschten Lähmungserscheinungen vor. — Wird vom Magen schlechter vertragen als Antipyrin (v. Noorden zit. nach Kobert<sup>3)</sup>).

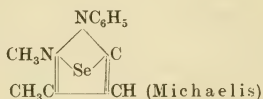
<sup>1)</sup> Bachem, Therap. Monatshefte **23**, 588 (1909).

<sup>2)</sup> R. Kobert, Zeitschr. f. klin. Medizin **62**, 57 (1907).

<sup>3)</sup> Karl Kobert, Zeitschr. f. experim. Pathol. u. Ther. **9**, 1 (1911).

**Thiopyrinbleichlorid.** Ruft bei Tieren nach subcutaner Injektion experimentell subakute und chronische Bleivergiftung hervor [Rosenblatt; zit. Karl Kobert<sup>1)</sup>].

**Selenopyrin<sup>1)</sup>.**



Ebenfalls ohne Blutwirkung in vitro; Steigerung der Reflexerregbarkeit beim Frosch durch 10—40 mg. Entspricht in seiner Wirkung dem Thiopyrin, ist aber schwächer wirksam.

---

<sup>1)</sup> Karl Kobert, Zeitschr. f. experim. Pathol. u. Ther. **9**, 1 (1911).



## Die Camphergruppe.

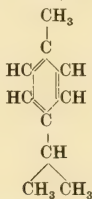
Von

**R. Gottlieb-Heidelberg.**

Mit 13 Textabbildungen.

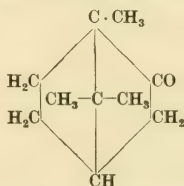
Unter Camphern im weitesten Sinne versteht man die Alkohole und Ketone hydrierter Kohlenwasserstoffe der Benzolreihe. Die ihnen zugrunde liegenden Kohlenwasserstoffe können als Terpene im weitesten Sinne aufgefaßt werden. Chemisch werden sie in die Gruppen der hydroaromatischen Verbindungen eingereiht.

Die Terpene im engeren Sinne leiten sich vom Cymol:



durch Aufnahme von zwei, vier oder sechs H-Atomen ab. Sie sind teilweise oder völlig hydrierte Cymole von den empirischen Formeln  $C_{10}H_{16}$ ,  $C_{10}H_{18}$  und  $C_{10}H_{20}$  oder sie sind diesen nahestehende Verbindungen, die eine Isopropylen- oder Methylengruppe in einer zweiten ringförmigen Bindung brückenartiger Anordnung enthalten und deshalb bicyclische Terpene genannt werden.

Das Ketonderivat eines bicyclischen Terpens ist auch der pharmakologisch wichtigste Vertreter der Gruppe, der gewöhnliche Campher  $C_{10}H_{16}O$



der als rechtsdrehender (d-Campher) besonders in Japan — deshalb auch Japancampher genannt — durch Destillation mit Wasserdampf aus dem Holze des Campherbaumes, *Cinnamomum* oder *Laurus camphora* — deshalb auch Laurinencampher genannt — gewonnen wird.

Die Heimat des hohen, dem Lorbeer verwandten Baumes aus der Familie der Lauraceen ist China, Japan und insbesondere die Insel Formosa, wo er ganze Wälder bildet<sup>1)</sup>; doch ist der Anbau des Campherbaumes auch auf Ceylon, auf Korea, Java und Madagaskar, in Ostafrika, Westindien und den Südstaaten von Nordamerika geglückt, ja auch in Süditalien und Südfrankreich; die dort gewonnenen Campher Mengen spielen aber keine Rolle. Alle Teile des Baumes enthalten in Sekretzellen ein ätherisches Öl, aus welchem sich der Campher z. T. schon in der lebenden Pflanze in krystallinischem Zustand abscheidet<sup>2)</sup>. Zur Camphergewinnung wird das Holz verwendet.

Auf Formosa und in China wird der Campher mittels einfach konstruierter „Campheröfen“ gewonnen, indem aus einem Kessel Wasserdämpfe entwickelt werden, die dem zerkleinerten Holz das Campheröl und den Campher entreißen, die sodann in mit fließendem Wasser gekühlten Behältern abgeschieden werden<sup>3)</sup>. Der so erhaltene Rohcampher wird durch Sublimation gereinigt. Das Campheröl, das als Nebenprodukt erhalten wird, enthält hydrierte Kohlenwasserstoffe und Alkohole, u. a. Pinen, Camphen, Phellandren, Borneol, Terpineol, Safrol, Eugenol und Cadinen.

Zu uns kommt der Campher in Form von runden Kuchen oder Broten von 1—2 kg Gewicht als eine krystallinische Masse von fettigem Glanz und Anfühlen. Er ist brüchig, zerreiblich, läßt sich aber nur nach Befeuchten mit Alkohol oder anderen Lösungsmitteln pulverisieren. In kleinen Stücken ist er durchsichtig und farblos. Er hat einen eigenartigen Geruch, schmeckt anfangs erwärmend — gewürzhaft und etwas bitter —, nachträglich kühlend. Sein spezifisches Gewicht ist bei 0° fast gleich dem des Wassers, bei 12° C 0,995.

Der Campher verdampft schon langsam bei gewöhnlicher Temperatur und sublimiert an den Gefäßwänden in glänzenden hexagonalen Krystallen. d-Campher schmilzt bei 178,7° und siedet bei 209,1°. Er entzündet sich leicht und verbrennt mit rußender Flamme. Er dreht die Polarisationssebene stark nach rechts; in 20proz. alkoholischer Lösung ist sein Drehungsvermögen  $[\alpha]_D = 44,22^\circ$ . In Wasser ist er sehr schwer löslich, leicht in Alkohol, Äther, Chloroform, Schwefelkohlenstoff, in Fetten und ätherischen Ölen. Die Angaben über seine Wasserlöslichkeit schwankten früher zwischen 1 : 1300 und 1 : 1000<sup>4)</sup>. Leo bestimmte durch mehrtäges Schütteln die Löslichkeit in Ringerlösung zu etwa 1 : 600. Joachimoglu<sup>5)</sup> erhielt bei 10stündigem Schütteln bei Zimmertemperatur eine Löslichkeit des d-Camphers von 1 : 660 in Wasser.

Der optische Antipode des gewöhnlichen Camphers ist seine linksdrehende Modifikation, der l-Campher, auch Matrikariacampher, der im Öl des Mutterkrautes *Matricaria parthenium* vorkommt. Er findet sich auch in ätherischen Ölen aus verschiedenen anderen Pflanzen, so im Rainfarnöl von *Tanacetum vulgare*, in *Blumea balsamifera* u. a. Der l-Campher schmilzt bei 178,6° und siedet bei 204°. Sein Drehungsvermögen in 20proz. Lösung ist  $[\alpha]_D = 44,22^\circ$ . Er dreht also gerade so viel nach links wie der d-Campher nach rechts. In allen übrigen Eigenschaften stimmt er mit dem Japancampher

<sup>1)</sup> Vgl. E. Grasmann, aus Mitteilungen der Deutsch. Gesellsch. f. Natur- u. Völkerkunde. Pharmazeut. Zentrallhalle 1896.

<sup>2)</sup> Vgl. Tschirch u. Shirasawa, Archiv d. Pharmazie 240 (1902).

<sup>3)</sup> Vgl. Gildemeister u. Hoffmann, Die ätherischen Öle. Leipzig 1913, Bd. 2, S. 473. — Tschirch, Handb. d. Pharmakognosie Bd. 2, S. 1119.

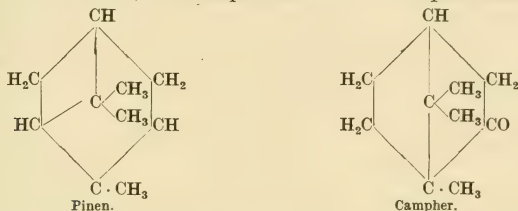
<sup>4)</sup> H. Leo, Deutsche med. Wochenschr. 1913, Nr. 13. — Leo u. Rimbach, Bestimmung auf polarimetrischem Wege. Biochem. Zeitschr. 95, 306 (1919).

<sup>5)</sup> Joachimoglu, Archiv f. experim. Pathol. u. Pharmakol. 80, 259 (1917).

überein. Seine Löslichkeit in Wasser wurde von Joachimoglu zu etwa 1 : 800 bestimmt.

In den Borneolen (Borneo-Campher aus dem Baume *Dryobalanops aromatica* rechtsdrehend, Ngai-Campher aus *Blumea balsamifera* linksdrehend) liegen die zugehörigen Alkohole des d- und l-Camphers vor. Die Borneole können durch Oxydation in die entsprechenden Campher übergeführt werden.

Die synthetische Darstellung von Campher ist neuerdings auf verschiedenen Wegen gelungen<sup>1)</sup> und wird derzeit in großem Maßstab ausgeführt. Das Ausgangsmaterial der zahlreichen Verfahren einer teilweisen Synthese ist das Pinen, der Hauptbestandteil des Terpentinöls.



Aus Pinen wird der Campher auch technisch dargestellt. Der synthetische Campher ist optisch inaktiv; er ist identisch mit dem durch Mischung gleicher Teile der beiden optisch aktiven Antipoden d- und l-Campher erhaltenen Produkte. Man bezeichnet ihn deshalb am besten als racemischen Campher (r-Campher, in der pharmakologischen Literatur meist als i-Campher bezeichnet). Die Handelspräparate sind allerdings, wenn auch in geringem Grade, optisch aktiv, einzelne rechtsdrehend, andere linksdrehend. In seinen übrigen Eigenschaften unterscheidet sich der synthetische Campher kaum vom Japancampher. Nach Bohrisch<sup>2)</sup> wird natürlicher Campher durch 1 proz. Vanillinsalzsäure blau gefärbt, während synthetischer Campher farblos bleibt. Die Wasserlöslichkeit des r-Camphers wurde von Joachimoglu gleichfalls zu 1 : 800 festgestellt.

Den Schlußstein einer vollständigen Synthese des in der Natur vorkommenden d-Camphers aus den Elementen bildet die künstliche Darstellung der r-Camphersäure durch Komppa<sup>3)</sup>, da die racemische Camphersäure bereits 1897 durch Beckmann und Saron<sup>4)</sup> mit Hilfe des Cinchoninsalzes fast vollständig in die d- und l-Camphersäure gespalten wurde und da durch Haller<sup>5)</sup> sowie durch Bredt und Rosenberg<sup>6)</sup> die d-Camphersäure über Campholid in den d-Campher übergeführt worden ist.

Durch diese Synthese ist die oben gegebene, von Bredt 1893 zuerst begründete Formel des Camphers sichergestellt.

### Wirkung auf einzellige Lebewesen.

Die Wirkung verschiedener Terpene auf Paramäcien untersuchte Schwalb<sup>7)</sup>, indem er die Infusorien unter dem Mikroskop unter dem Einfluß

<sup>1)</sup> Literatur vgl. Meyer-Jakobsohn, *Lehrb. d. organ. Chemie* II, 1, S. 1001.

<sup>2)</sup> *Pharmazeutische Zentralhalle*, 1907, Nr. 26.

<sup>3)</sup> Komppa, *Annalen d. Chemie u. Pharmazie* **370**, 209 (1909).

<sup>4)</sup> Vgl. Beckmann, *Berichte d. Deutsch. chem. Gesellsch.* **42**, 485.

<sup>5)</sup> Haller, *Compt. rend. de l'Acad. des Sc.* **122**, 446 (1896); *Bull. de la Soc. chim.* **15**, 324 (1896).

<sup>6)</sup> Bredt u. Rosenberg, *Annalen d. Chemie u. Pharmazie* **289**, 5 (1896).

<sup>7)</sup> Schwalb, *Archiv f. experim. Pathol. u. Pharmakol.* **70**, 71 (1912).



verschiedener Konzentrationen von Menthon, Menthenon, Carvon, Dihydrocarvon und Tetrahydrocarvon beobachtete und mit Paramäcien in reinem Leitungswasser verglich. Die untersuchten Ketone bewirkten an Paramäcien je nach der angewandten Konzentration ein kürzeres oder längeres Erregungsstadium, dem Lähmung nachfolgte. Die Verschiedenheiten des Wirkungsgrades innerhalb der Gruppen standen in Parallele mit der Erniedrigung der Oberflächenspannung der wässrigen Lösungen. Schwalb hält deshalb den Grad der Adsorption an den Grenzflächen für die Ursache der quantitativen Unterschiede.

Nach Ishizaka<sup>1)</sup> wirken die Substanzen der Camphergruppe in hohen Konzentrationen hämolytisch gegen Hammelblutkörperchen, der Japancampher selbst z. B. in einer Grenzkonzentration von 0,85 : 1000 (gewaschene und in Ringerlösung suspendierte Hammelblutkörperchen). Die hämolytische Wirkung der verschiedenen Glieder der Reihe nimmt mit abnehmender Wasserlöslichkeit zu.

Über die Wirkung der Camphergruppe auf die Eiterung stellten Lemiére und Borissow<sup>2)</sup> Versuche an; ersterer fand, daß subcutane Injektion von Terpentinöl und Sabinaöl erhebliche Eiterung hervorruft; letzterer maß die starke chemotaktische Wirkung des Terpentinöls an der Länge der von Leukocyten erfüllten Strecke eines Capillarröhrchens bei aseptischer Einführung kleiner Substanzmengen in das Subcutangewebe.

Hamburger<sup>3)</sup> untersuchte die Wirkung des Camphers und Terpentins auf die Phagocytose, indem er in einer Aufschwemmung von Pferdeleukocyten die Prozentzahl der Zellen bestimmte, die Kohle aufgenommen hatten. Er fand, daß gesättigte Campherlösungen die Phagocytose vollkommen lähmen, während eine auf das Hundert- bis Fünfhundertfache verdünnte Campherlösung fördernd wirkt. Die konzentrierten Campherlösungen vernichten die phagocytäre Fähigkeit aber nicht, sondern lähmen sie nur, denn durch Zusatz von Chlorcalciumlösung kann die Phagocytose wiederhergestellt werden. Analog ist das Verhalten des Terpentinöls: Konzentrierte Lösungen (1 : 25 000) lähmen, verdünnte (1 : 100 000) befördern die Phagocytose.

Gegen Schimmelpilze fand Bokorny<sup>4)</sup> verschiedene ätherische Öle, die Terpene und Campher als Hauptbestandteile enthalten, sehr wirksam. So verhinderte Terpentinöl schon in der Konzentration 1 : 50 000 die Schimmelbildung, nicht aber die Fäulnis. Gesättigte Lösungen von Menthol, Borneol und Carvon, die er als reine Substanzen prüfte, verhinderten das Wachstum, 0,1proz. Campherlösung verzögerte es nur.

Über die Bakterienwirkung des Camphers ist folgendes bekannt: R. Koch<sup>5)</sup> fand Entwicklungshemmung durch Campher; das Wachstum von Milzbrandbacillen wurde durch 1 : 2500 Campher verringert, aber noch nicht aufgehoben. Nach Riedin<sup>6)</sup> und Löwenstein<sup>7)</sup> hat neuerdings Laubenheimer<sup>8)</sup> die antibakterielle Wirkung des Camphers eingehender studiert. In ricinolsulfo-

<sup>1)</sup> Ishizaka, Archiv f. experim. Pathol. u. Pharmakol. **75**, 195 (1914).

<sup>2)</sup> Lemiére, Thèse de Lille 1891; Borissow, Zieglers Beiträge **16**; beide zit. nach Schwalb, l. c.

<sup>3)</sup> Hamburger, Physikalisch-chemische Untersuchungen über Leukocyten. Wiesbaden 1912, S. 155ff.

<sup>4)</sup> Bokorny, Arch. f. d. ges. Physiol. **73**, 555 (1898).

<sup>5)</sup> R. Koch, Mitteil. d. Kaiserl. Gesundheitsamts **1**, 234 (1881).

<sup>6)</sup> Riedin, Archiv f. Hygiene **7**, 309 (1887).

<sup>7)</sup> Löwenstein, Prager med. Wochenschr. 1901, S. 84.

<sup>8)</sup> Laubenheimer, Phenol und seine Derivate als Desinfektionsmittel. Berlin-Wien 1909.

saurem Natron gelöst, hat der Campher selbst bei einem Gehalte von 1% und nach siebenstündiger Einwirkung nur geringe keimtötende Wirkung auf Staphylokokken<sup>1)</sup>. Auch seine entwicklungshemmende Kraft ist gering; erst 1 : 600 Campher hemmt die Entwicklung von Staphylokokken, 1 : 700 die von Typhusbacillen, während schon in 1 : 30 000 Campher eine vollständige Entwicklungshemmung von Diphteriebacillen eintritt. Menthol und Terpeninöl besitzen gleichfalls nur geringes keimtötendes Vermögen und wirken auf die gleichen Testobjekte nur wenig entwicklungshemmend.

Geinitz<sup>2)</sup> prüfte eine große Anzahl Terpene auf ihre desinfizierende Kraft an ihrer Fähigkeit, die Bakterien der Milch abzutöten. In der gleichen Richtung gehen auch die Versuche von Brüning<sup>3)</sup>. Beide wenden die Kobertsche Milchsulfidmethode an, die darauf beruht, daß normale ungekochte Milch nach Zusatz von Schwefelblüte Schwefelwasserstoff entwickelt — eine Folge von Bakterientätigkeit, die durch Desinfizientien gehemmt wird.

Offinger<sup>4)</sup> prüfte die wachstumshemmende und abtötende Kraft des Camphers gegenüber Kulturen von Geflügelcholera, Schweinerotlauf, Milzbrand und *Bacillus prodigiosus* und fand sie sehr gering. Erst bei einer Konzentration von 0,5—1% trat eine mehr oder weniger ausgesprochene Wirkung auf. Joachimoglu<sup>5)</sup> stellte die geringe antiseptische Kraft der drei Campherisomeren gegenüber *Bacterium coli* und *Vibrio Metschnikoff* fest. Quantitative Unterschiede in der Wirkung von d-, l- und r-Campher bestehen nicht.

1909 hat Seibert<sup>6)</sup> über spezifisch desinfizierende Wirkung des Camphers gegen Pneumokokken berichtet. H. Leo<sup>7)</sup> hat dann an Kaninchen, die mit tödlichen Mengen von Pneumokokken infiziert waren, durch intravenöse Injektion von Campherwasser (je 10 ccm in 2stündlichen Intervallen) eine Verlängerung der Lebensdauer im Vergleich zu den Kontrolltieren gesehen. An Mäusen waren die Resultate noch besser, da die Tiere durch subcutane Campherinjektionen zum Teil gerettet werden konnten. Wie Leo erwähnt, ist es schon früher Böhncke im Ehrlichschen Institute gelungen, Mäuse durch subcutane Campherölinjektionen von der Pneumokokkeninfektion zu heilen. Rosenthal und Stein<sup>8)</sup> haben diese Versuche über die Wirksamkeit des Camphers gegen Pneumokokkeninfektion in eingehender Weise durchgeführt. Nach ihren Resultaten ist die Campherempfindlichkeit der Pneumokokken nicht konstant, vielmehr gibt es eine sehr große Anzahl von Pneumokokkenstämmen, die sich von vornherein gegen Campher refraktär verhalten. Man kann „campherfeste, campherhalb feste und campherempfindliche“ Stämme unterscheiden. Die „Halbfestigkeit“ ist dadurch charakterisiert, daß sich der gleiche Stamm während der einen Passage durch den Tierkörper gegen Campher resistent erweist, während er bei anderen Passagen durch Behandlung der Mäuse abgetötet wird. Neben den spontan campherfesten Stämmen gibt es auch eine erworbene Campherfestigkeit ursprünglich campherempfindlicher Stämme. Trotz dieses vielfach abweichenden Verhaltens der einzelnen Stämme gelang

<sup>1)</sup> Laubenheimer, l. c.

<sup>2)</sup> Geinitz, Inaug.-Diss. Rostock 1912.

<sup>3)</sup> Brüning, Centralbl. f. inn. Med. 1906, S. 337.

<sup>4)</sup> Offinger, Diss. Stuttgart 1903.

<sup>5)</sup> Joachimoglu, Archiv f. experim. Pathol. u. Pharmakol. 80, 282 (1917).

<sup>6)</sup> Seibert, Münch. med. Wochenschr. 1909, Nr. 36; New York Med. Record 1912, Nr. 16.

<sup>7)</sup> Leo, Deutsche med. Wochenschr. 1913, Nr. 13 u. 15.

<sup>8)</sup> Rosenthal u. Stein, Zeitschr. f. Immunitätsforschung 20, 572 (1914). — Rosenthal, Berl. klin. Wochenschr. 1915, S. 709. — Stein, Zeitschr. f. klin. Med. 82, 249 (1916).

es aber auch Rosenthal und Stein, bei einem großen Prozentsatz der Versuchstiere den Ausbruch der Pneumokokkeninfektion durch Campher zu verhindern.

## Wirkung auf höhere Tiere.

### 1. Örtliche Wirkung.

Als flüchtige und lipoidlösliche, die Epidermis leicht durchdringende Substanz wirkt Campher gewebsreizend an der Applikationsstelle. In ölgiger oder alkoholischer Lösung in die Haut eingerieben, erzeugt er Rötung und sensible Reizung. Doch ist der Campher als Hautreizmittel von relativ schwacher Wirkung. Im subcutanen Zellgewebe läßt sich nach der Injektion auch 20 proz. und noch stärker konzentrierter ölgiger Lösung keinerlei örtliche Reizung nachweisen. Wie die experimentellen Untersuchungen von Winternitz<sup>1)</sup> am Hunde ergeben haben, verhalten sich die Körper der Terpengruppe, insbesondere das Pinen oder gereinigtes Terpentinöl, Cymol und Anethol, darin ganz anders. Während Campher und Menthol vom subcutanen Zellgewebe reaktionslos vertragen werden, rufen die Terpene hochgradige Infiltration und aseptische Eiterung mit allen Folgeerscheinungen hervor. Diese örtlichen Wirkungen, welche neuerdings von der praktischen Medizin als „unspezifische Reize“ gebraucht werden, sollen hier nicht besprochen werden.

### 2. Schicksal und Ausscheidung.

Die erste Untersuchung über das Schicksal des Camphers im Tierkörper stellte 1877 Wiedemann<sup>2)</sup> im Straßburger pharmakologischen Laboratorium an. Er verfütterte wochenlang 12—20 g Campher an mittelgroße Hunde und fand in ihrem Harn eine Säure, die in Wasser und Alkohol leicht, in Äther nicht löslich war, reichlich Stickstoff enthielt und beim Erhitzen mit Schwefel- oder Salzsäure in mehrere Komponenten zerfiel. Nach dem Schütteln mit Äther blieb in der wässrigen Lösung eine Substanz zurück, die alkalisches Kupferoxyd und Wismutoxyd leicht reduzierte. Das Produkt war aber nicht rein zu erhalten und daher nicht identifizierbar.

Schmiedeberg und Meyer<sup>3)</sup> fanden in der Wiedemannschen noch ungetrennten Säure folgende Bestandteile:

1. Eine gut krystallisierende stickstofffreie Säure:  $\alpha$ -Camphoglykuronsäure.

2. Eine mit dieser isomere amorphe Säure:  $\beta$ -Camphoglykuronsäure.

3. Eine amorphe stickstoffhaltige Säure, in der sie Uramido-Camphoglykuronsäure vermuteten.

Das in Äther lösliche Produkt Wiedemanns stellten Schmiedeberg und Meyer rein dar und nannten es Campherol. Es ist ein Oxydationsprodukt des Camphers, dem die Bruttoformel  $C_{10}H_{16}O_2$  zukommt, und ist als Campher anzusehen, dessen eine Methengruppe an Stelle eines H eine sekundär-alkoholische OH-Gruppe aufgenommen hat. Aus der Untersuchung des Mechanismus der Campherglykuronsäurebildung scheint hervorzugehen, daß der Paarung mit Glykuronsäure die Oxydation zu Campherol vorausgehen muß. Ob die Glykuronsäure aus Zucker stammt, ist nicht entschieden.

<sup>1)</sup> Winternitz, Arch. f. exp. Pathol. u. Pharmakol. **35**, 77 (1895).

<sup>2)</sup> Wiedemann, Archiv f. experim. Pathol. u. Pharmakol. **6**, 230 (1877).

<sup>3)</sup> Schmiedeberg u. H. H. Meyer, Zeitschr. f. physiol. Chemie **3**, 422 (1881).



Um die Bildung der Campherglykuronsäure zu klären, behandelte Loewi<sup>1)</sup> Hunde mit Phlorrhizin und fütterte sie dann mit Campher. Da er keine Veränderung der Zuckerausscheidung fand, schließt er, daß die Glykuronsäurebildung nichts mit der Zuckerbildung zu tun hat, was für den Zucker des Phlorrhizindiabetes, aber auch nur für diesen, wohl als sicher gelten kann.

Über den Geruch des Atems nach großen Camphergaben wird in der älteren Literatur viel berichtet. Experimentell ist der Nachweis des Camphers in der Expirationsluft aber niemals geführt worden. Sinding-Larsen<sup>2)</sup> erwähnt allerdings einen Fall, in dem auch nach Injektion in ein Gelenk der Atem nach Campher gerochen haben soll. Das Pinen des Terpentins öls scheint dagegen in der Tat in die Atemluft überzugehen. Das Menthol wird z. T. in der Galle ausgeschieden<sup>3)</sup>.

Mit der Frage, wie sich die einzelnen Campherarten, d-, l- und r-Campher, gegenüber der Glykuronsäurepaarung verhalten, beschäftigen sich die Arbeiten von Magnus Levy<sup>4)</sup> und Paul Meyer<sup>5)</sup>. Beide kommen zu der Ansicht, daß im Organismus nur eine asymmetrische Glykuronsäurepaarung stattfindet. v. Steyskal und Grünwald<sup>6)</sup> benutzen die Bildung der Camphoglykuronsäure als Maßstab für die Funktion der Leber.

Auch für eine große Anzahl dem Campher nahestehender Terpene wurde ihre Ausscheidung in Form gepaarter Glykuronsäure nachgewiesen. Pellacani<sup>7)</sup> hat dies für Menthol und Borneol, Rimini<sup>8)</sup> für Fenchon gezeigt, Bonnani<sup>9)</sup> hat die Pellacanischen Versuche fortgesetzt, ohne wesentlich Neues zu bringen. Fromm, Hildebrandt und Clemens<sup>10)</sup> haben in einer Reihe von Abhandlungen über ihre Untersuchungen der verschiedensten Terpene berichtet. Nach Darreichung von Pinen, Camphen, Phellandren, Sabinen, Sabinol und Thujon finden sich im Harn Glykuronsäuren; dabei müssen zur Paarung mit Glykuronsäure die Kohlenwasserstoffe und Ketone erst durch Oxydation einer Methengruppe in die entsprechenden Alkohole übergeführt werden. Der Harn reduziert Fehlingsche Lösung erst nach Kochen mit Säure, wodurch die Terpenolglykuronsäure gespalten wird. Von den abgespaltenen Terpenolen ist Campherol beständig, Pineol, Phellandrenol, Sabineol verlieren durch die Säure 1 Mol. H<sub>2</sub>O und gehen in Cymole und deren Isomere über. Die Campherarten, die wie Sabinol bereits ein Hydroxyl besitzen, gehen wahrscheinlich direkt mit Glykuronsäure Paarung ein. Das gleiche wird für Carvon, Santalol und Limonen bewiesen. Schließlich wird noch gezeigt, daß Sabinol wohl an eine reduzierende Substanz gekettet wird, die aber nicht als Glykuronsäure, vielleicht aber als Penturonsäure anzusprechen ist. Nach Hildebrandt<sup>11)</sup> werden auch Citral, Geranial, Citronellal und Linalol als gepaarte Glykuron-

<sup>1)</sup> Loewi, Archiv f. experim. Pathol. u. Pharmakol. **47**, 56 (1902).

<sup>2)</sup> Sinding-Larsen, Norsk Mag. for Lagerd 1900 Nr. 9; zit. nach Zentralbl. f. inn. Med. 1901, S. 381.

<sup>3)</sup> Stern, Zeitschr. f. Hyg. u. Infektionskrankh. **59**, 129 (1908).

<sup>4)</sup> Magnus-Levy, Zeitschr. f. Biochemie **2**, 319 (1906).

<sup>5)</sup> Paul Meyer, Biochem. Zeitschr. **9**, 439 (1907).

<sup>6)</sup> v. Steyskal u. Grünwald, Wiener klin. Wochenschr. 1909 Nr. 30.

<sup>7)</sup> Pellacani, Archiv f. experim. Pathol. u. Pharmakol. **17**, 376 (1883).

<sup>8)</sup> Rimini, Rend. Ac. Linc. **10**, I, 244.

<sup>9)</sup> Bonnani, Beiträge z. chem. Physiol. u. Pathol. **1**, 301 (1901).

<sup>10)</sup> Fromm u. Hildebrandt, Zeitschr. f. physiol. Chemie **33**, 579 (1901). — Fromm u. Clemens, ebenda **34**, 385 (1901). — Hildebrandt, ebenda **36**, 440 u. 453 (1902). — Fromm u. Clemens, ebenda **40**, 251 (1903).

<sup>11)</sup> Hildebrandt, Archiv f. experim. Pathol. u. Pharmakol. **45**, 110 (1901); Beiträge z. chem. Physiol. u. Pathol. **4**, 251 (1904).

säuren ausgeschieden. Von den drei Isomeren Geraniol, Cyclogeraniol und Nerol gehen die beiden letzteren mit Glykuronsäure ein Paarung ein, während nach Fütterung des ersteren eine zweibasige Säure  $C_{10}H_{14}O_4$  im Harn auftrat.

Schon Külz<sup>1)</sup> hatte gefunden, daß sich nach der Fütterung von Terpentinöl ein linksdrehender Körper im Urin findet, und Vetlesen<sup>2)</sup> hatte bei Patienten nach Terpentinbehandlung eine stark reduzierende Substanz im Urin nachweisen können. Baumann und v. d. Velden<sup>3)</sup> dagegen hatten nach Terpentineinführung eine Vermehrung der gepaarten Schwefelsäuren beobachtet, was vielleicht durch eine Verunreinigung des Terpentins mit Phenol zu erklären ist.

### 3. Allgemeines Wirkungsbild der resorptiven Camphervergiftung.

Beim Menschen kennen wir aus einer ganzen Reihe von Selbstversuchen die psychischen Erregungssymptome, die dem Verlust des Bewußtseins und den Krämpfen vorangehen. In einer Versuchsreihe von Jörg<sup>4)</sup> wurde nach 0,6 g nur etwas Schwindel, Kopfschmerz, Röte und subjektives Wärmegefühl des Gesichts bemerkt, während es nach Gaben von 2 g schon zu Bewußtseinsstörungen und Verwirrtheit kam. Purkyne<sup>5)</sup> empfand nach 0,7 g lebhaftes Wärmegefühl am ganzen Körper und psychische Erregung. In seinem Selbstversuche mit der Gabe von 2,5 g war unter den Anfangssymptomen besonders der Bewegungstrieb und das subjektive Kraftgefühl ausgesprochen und erinnern an die Alkoholwirkung. „Bald trieb mich das dringende Bewegungsgefühl in den Muskeln aus dem Bette. Alle Bewegungen waren ungemein erleichtert; wenn ich ging, hoben sich die Schenkel über die Maßen, aber die Muskelkraft, gemessen am Heben von Gegenständen, war unverändert“. Dann folgte Ideenflucht und Bewußtseinstörung, die nach etwa 4 Stunden erst zu Bewußtlosigkeit und Krämpfen führten. Die Schilderung der psychischen Symptome in der Selbstvergiftung Alexanders<sup>6)</sup> werden von Baum<sup>7)</sup> ausführlich wiedergegeben. Etwa eine Stunde nach der Aufnahme von 2,4 g Campher trat in diesem Selbstversuche unter Schwindel und Beklemmungsgefühl eine Veränderung des Bewußtseins auf, in der Alexander die Außenwelt in eigenartiger Weise verändert erschien: „Alles auf der Straße schien mir im größten Tumult und Verwirrung zu sein“, und es kam ihm vor, als ob er selbst in diese Unruhe verwickelt wäre. Die Trübung des Bewußtseins nahm unter heftigem Ohrensausen und Schwindel rasch zu, und es entwickelte sich eine heftige ziellose Erregung mit krampfartigen Erscheinungen. Nach den nur unvollkommen beobachteten Krämpfen hellte sich das Bewußtsein etwas auf, doch blieb Alexander örtlich desorientiert und hatte die Erinnerung an die Campheraufnahme verloren. Im Laufe der nächsten Stunden und nach Einleitung von Erbrechen, das noch viel unresorbierten Campher zutage förderte, traten die Bewußtseinsstörungen zurück, doch blieb noch in den nächsten Tagen eine Empfindung von Schwere und Steifheit im Körper.

In schweren Vergiftungen beherrschen die in Intervallen auftretenden epileptiformen Krämpfe das Bild. Die toxische Dosis für den Menschen läßt sich dabei sehr schwer feststellen. Bei Erwachsenen dürften 5,0 g, bei Kindern

<sup>1)</sup> Külz, Archiv f. d. ges. Physiol. **28**, 506 (1882).

<sup>2)</sup> Vetlesen, Archiv f. d. ges. Physiol. **28**, 479 (1882).

<sup>3)</sup> Baumann, Archiv f. d. ges. Physiol. **13**, 285 (1876); Berichte d. Deutsch. chem. Gesellschaft **9**, 54, u. v. d. Velden u. Baumann, ebenda **9**, 1746.

<sup>4)</sup> Jörg, Materialien zu einer neuen Arzneimittellehre. Jena 1827.

<sup>5)</sup> Purkyne, Neue Sammlung aus dem Gebiete der Heilkunde. Breslau 1829, S. 418.

<sup>6)</sup> Alexander, Medizinische Versuche und Erfahrungen. Aus dem Englischen 1773, S. 96.

<sup>7)</sup> Baum, Inaug.-Diss. Bonn 1872.

2,0 g unter Umständen schwere Erscheinungen hervorrufen können. Doch hat man neuerdings bei der Anwendung des Oleum camphoratum nach Laparotomien zur Vermeidung von Peritonitis auch 15,0—20,0 g, ja auch 30,0 g Campher in die Bauchhöhle gebracht und doch nur selten Vergiftungserscheinungen beobachtet, obgleich die Resorption des Campheröls von der Peritonealhöhle aus nach Rübsamens Versuchen am Meerschweinchen keineswegs langsamer erfolgt als von anderen Applikationsstellen aus. Auch in dem von Rübsamen<sup>1)</sup> mitgeteilten Falle, der nach Eingießung von 170 ccm 10 proz. Campheröls in die Bauchhöhle letal endigte, waren die Symptome der Camphervergiftung nicht völlig eindeutig ausgeprägt; eine andere Todesursache ließ sich allerdings nicht feststellen.

Nach Gaben über 10,0—15,0 g vom Magen aus sind vielfach schwere Vergiftungserscheinungen beobachtet worden: psychische Erregung, Delirien, Gesichts- und Gehörshalluzinationen, Parästhesien, Krämpfe und Bewußtlosigkeit. Aber es erfolgte fast immer vollständige Genesung. Todesfälle, die dem Campher allein zugeschrieben werden müssen, scheinen nicht sicher vorgekommen zu sein.

Über das Verhalten der Atmung sowie der Pupillen lauten die Angaben in den Beschreibungen der Vergiftungsfälle sehr verschieden. Der Puls ist meist stark beschleunigt. Erbrechen tritt nur sehr selten ein. Auffallend ist die Übereinstimmung über die retrograde Amnesie für die Vergiftungszeit. Hautröte während der Vergiftung und nachfolgende Hauterkrankungen stehen wohl mit der peripheren Gefäßerweiterung im Zusammenhang, die der Campher erzeugt.

Auch das Wirkungsbild an allen Warmblütern wird von den Krämpfen beherrscht, so an Vögeln, Kaninchen, Meerschweinchen, Katzen und Hunden. Nur Frösche werden durch Campher gelähmt.

Bei Hunden macht sich vor Ausbruch der Krämpfe ein auffallender Bewegungstrieb geltend. Die Krämpfe selbst beginnen stets im Facialgebiete, dann folgen Nackenkrämpfe, endlich die Anfälle klonischer Krämpfe der Extremitäten, Laufbewegungen — bei Vögeln heftiges Flügelschlagen —, Trismus usw. Auch die heftigsten Krämpfe führen niemals durch Erstickung zum Tode, da es nicht zu tonischer Kontraktion der Atmungsmuskeln kommt. War die Gabe letal, so gehen die Krämpfe in Lähmung über.

#### 4. Gaben.

An dieser Stelle mag Erwähnung finden, daß Celli und Casagrandi<sup>2)</sup> in bezug auf die Wirkung gegen Insekten angegeben haben, daß Menthol- und Campherdämpfe für Moskitofliegen nachweisbar giftig sind und daß das Terpentinöl unter den flüchtigen Stoffen, welche Moskitofliegen töten, neben dem Jodoform in vorderster Reihe stehe. Die lähmende Dosis des Camphers für den Frosch liegt bei 0,24 mg pro Gramm Gewicht, die tödliche Dosis zwischen 0,24 und 0,56 mg vom Lymphsack aus [Jacobj, Hayashi und Szubinski<sup>3)</sup>]. Mäuse bekommen nach 1 ccm gesättigter wässriger Campherlösung subcutan klonische Krämpfe. Bei Kaninchen beginnen die krampfmachenden Gaben nach intravenöser Injektion bei 0,02 g pro Kilo; diese Dosis ruft aber nur kurz vorübergehende Krämpfe der Gesichtsmuskeln, der

<sup>1)</sup> Rübsamen, Zentralbl. f. Gynäkol. **36**, 1009 (1912).

<sup>2)</sup> Celli u. Casagrandi, Zentralbl. f. Bakteriöl., Parasitenk. u. Infektionskrankh. **26**, 396 (1899).

<sup>3)</sup> Jacobj, Hayashi u. Szubinski, Archiv f. experim. Pathol. u. Pharmakol. **50**, 199 (1903).



Nackenk Muskeln und Zuckungen in den Extremitäten hervor. Bei subcutaner Einführung von Campheröl oder bei der Aufnahme von Campheremulsion vom Magen aus liegen die krampfmachenden Gaben für Kaninchen jedenfalls über 0,5 g pro Kilo; mitunter werden auch bedeutend höhere Gaben ohne Krämpfe ertragen. Nach Einführung in den Magen können selbst 5,0 g pro Kilo bei Kaninchen symptomlos bleiben, in anderen Fällen zu stundenlanger Erregung, aber noch nicht zum Tode führen. Jedenfalls besteht eine sehr große Verschiedenheit der Wirkungsstärke je nach der Applikationsart.

Ganz besonders giftig wirkt der Campher nach W. Heubners<sup>1)</sup> Versuchen bei der Aufnahme mit der Atemluft. Vom Lungenblute aus wird er ohne die Möglichkeit der Bindung und Entgiftung in anderen Geweben dem Herzen zugeführt; schon die Verdünnung von 1 : 1 Mill. Campher-Dampf in der Atemluft ist unter solchen Umständen für Kaninchen und Mäuse tödlich. Auch das Camphen und, wie es nach klinischen Erfahrungen scheint, auch das Terpentiniöl sind bei Inhalation weit giftiger als bei anderer Art der Zuführung.

Die toxischen Gaben für Hunde sind je nach der Individualität der Tiere und nach den wechselnden Bedingungen der Aufnahme — Erbrechen tritt nicht auf — recht verschieden. Bei kleinen Hunden genügen oft schon 3,0—4,0 g, in feiner Emulsion in den Magen gebracht, um nach  $\frac{1}{4}$ — $\frac{1}{2}$  Stunde Krämpfe auszulösen; in anderen Fällen treten sie nach etwa 1,0 g pro Kilo erst nach Stunden auf oder bleiben ganz aus. Katzen sind gegen Campher empfindlicher und verfallen schon nach Gaben unter 0,5 g pro Kilo in Krämpfe. Für die intraperitoneale Zuführung hat Joachimoglu<sup>2)</sup> die letale Dosis zu 0,4 g pro Kilo Katze bestimmt und bei d-Campher und r-Campher gleich befunden.

Durch die Untersuchungen von Joachimoglu sowie von Bachem<sup>3)</sup> ist es erwiesen, daß die Toxizität der drei Campherisomeren sich nicht verschieden verhält. Nach Langaard und Maas<sup>4)</sup> sollte der l-Campher stärker auf das Zentralnervensystem wirken als der d-Campher, während der r-Campher in der Mitte stünde. Dagegen hat schon Sassen<sup>5)</sup> den d- und r-Campher bei Katzen und Hunden vom Magen aus gleich stark wirksam gefunden. Nach den Untersuchungen von Pari<sup>6)</sup> und Bruni<sup>7)</sup> 1908 schien ein bedeutender Unterschied in der Giftigkeit der Isomeren zu bestehen. Bei subcutaner Injektion von 1,5 g 10proz. Campheröls pro 100 g Körpergewicht fanden sie an Kaninchen, daß die mit l-Campher behandelten Tiere im Durchschnitt bedeutend schneller starben als die mit d-Campher injizierten. Da aber der zeitliche Verlauf der Resorption und Giftwirkung, wie oben erörtert, in hohem Grade von Fall zu Fall schwankt, so kann die Durchschnittszeit der Lebensdauer nach tödlichen Dosen kein Maßstab der Giftigkeit sein. Durch Joachimoglus Versuche (l. c.) bei der weniger schwankenden Resorption vom Peritoneum aus sind die Versuche der italienischen Autoren widerlegt, und wie die allgemeine Giftigkeit darf seither auch die Wirkungsstärke der drei Isomeren an den einzelnen Angriffspunkten (Herz, Atmung usw.) als identisch gelten. Im einzelnen wird darauf noch zurückzukommen sein.

<sup>1)</sup> W. Heubner, Zeitschr. f. d. ges. experim. Med. **1**, 267 (1913).

<sup>2)</sup> Joachimoglu, Archiv j. experim. Pathol. u. Pharmakol. **80**, 1 (1917).

<sup>3)</sup> Bachem, Med. Klinik 1915, Nr. 15, S. 573.

<sup>4)</sup> Langaard u. Maas, Therapeut. Monatshefte **21**, 575 (1907).

<sup>5)</sup> Sassen, Inaug.-Diss. Bern 1909.

<sup>6)</sup> Pari, Gazzetta Ospedali **29**, 329 (1908); zit. nach Malys Jahresber. d. Tierchemie **38**, 1101 (1908).

<sup>7)</sup> Bruni, Gaz. chim. ital. **38**, II, 1 (1908); zit. nach Jahresber. d. Pharmazie u. Toxikol. 1908, S. 198.

Im übrigen fällt bei allen höheren Tieren die große individuelle Verschiedenheit ihrer Empfindlichkeit gegen Campher auf. Dies kann nur zum Teil aus der verschieden raschen Resorption in den einzelnen Versuchen erklärt werden und dürfte auch mit der verschiedenen Raschheit und Vollständigkeit des Übergangs in die ungiftige Camphoglykuronsäure zusammenhängen.

An Hunden tritt leicht Gewöhnung an Campher ein. Dies geht schon aus den Versuchen von Schmiedeberg und Hans Meyer<sup>1)</sup> hervor; bei fortgesetzter Campherzuführung steigerten sie die Gabe bis 20,0 g und erhielten mit höheren Gaben an den gleichen Tieren keine Krämpfe, die solche im Anfang gezeigt hatten. Auch Loewi<sup>2)</sup> konnte z. B. einem 7 kg schweren Hunde bis zu 40,0 g Campher täglich verfüttern, indem er mit der Gabe von 3,0 g pro die begann und die Dosis jeden Tag um 2,0 g steigerte; die Faeces rochen nicht nach Campher, es war also alles resorbiert.

Andererseits hat Happich<sup>3)</sup> von einer wesentlich herabgesetzten Resistenz im Hungerzustande berichtet. In seinen Versuchen gingen Kaninchen nach 5—8tägigem Hungern nach der intravenösen Injektion von 0,08 g Campher in 4 ccm 40proz. Alkohols akut zugrunde, während gefütterte Tiere nach den gleichen Gaben am Leben blieben. Da in einigen Versuchen 0,08 g Campher, zusammen mit Glykuronsäure intravenös injiziert, auch von Hungertieren ertragen wurde, nimmt Happich Mangel an Entgiftungsmaterial bei den Hungertieren als Ursache ihrer geringeren Resistenz an. Dr. Ellinger, der auf meinen Wunsch die Versuche wiederholte, konnte diese Deutung aber nicht bestätigen. Allerdings erlagen auch in unseren Versuchen die Hungerkaninchen der Injektion von 0,08 g Campher in 4 ccm 40proz. Alkohols, aber es fiel dabei auf, daß sie nicht unter den Symptomen der Campherkrämpfe zugrunde gingen, sondern unter typischen Erstickungskrämpfen, und eine nähere Analyse zeigte, daß Herzstillstand während der Injektion die Ursache der Erstickungskrämpfe und des Todes war. Die geringe Widerstandsfähigkeit des Herzens bezieht sich aber im wesentlichen auf die mit dem Campher zugleich injizierten 1,6 g Alkohol, denn auch die Hungertiere ertrugen 0,08 g Campher und auch weit mehr ohne Vergiftungserscheinungen, wenn der Campher in Form von 0,2proz. Campherwasser (bis 100 ccm) ohne Alkohol injiziert wurde, oder wenn ihnen die Campherdosis von 0,08 g, in nur 1 ccm 40proz. Alkohol gelöst, intravenös beigebracht wurde. Danach vertragen Hungerkaninchen nur die Summation der durch intravenöse Campher- und Alkoholgaben gesetzten Herzschädigung schlechter als wohlgenährte Tiere.

### 5. Wirkung auf das Nervensystem.

Wie schon aus dem allgemeinen Wirkungsbilde der Camphervergiftung hervorgeht, kann man in der Wirkung des Camphers auf das Zentralnervensystem ein Stadium der Erregung und ein nachfolgendes Stadium der Narkose unterscheiden: psychische Aufregung, Krämpfe, endlich Bewußtlosigkeit und Kollaps. Die beiden Seiten der zentralen Wirkung sind aber keineswegs scharf voneinander trennbar; nach größeren Dosen geht Trübung des Bewußtseins in einem rauschartigen Anfangsstadium den Krämpfen voraus. Während das

<sup>1)</sup> Schmiedeberg u. H. Meyer, Zeitschr. f. physiol. Chemie **3**, 422 (1879).

<sup>2)</sup> Loewi, Archiv f. experim. Pathol. u. Pharmakol. **47**, 56 (1902).

<sup>3)</sup> Happich, Zentralbl. f. Gynäkol. 1905 Nr. 25 u. Mitteil. a. d. Hamburger Krankenhäuser **8**, 1 (1908) sowie Münch. med. Wochenschr. 1912, S. 641 u. 1273.

Gift also die Leistungen der am höchsten differenzierten Zentren herabsetzt, bleiben die motorischen sowie auch das Atemzentrum usw. auch nach toxischen Dosen lange Zeit übererregt. Dieses Verhalten erinnert an das Wirkungsbild des Äthylalkohols und anderer Narkotica mit rauschartigem Anfangsstadium. Stroß und Wiechowski<sup>1)</sup> sind deshalb geneigt, den Campher als ein „Narkoticum“ anzusehen und seine lähmenden Wirkungen in den Vordergrund zu stellen. Doch besteht eine offensichtliche Verschiedenheit von der Wirkung der Narkotica darin, daß bei den meisten Tierarten nach Campher die zentrale Erregung überaus lange über gleichzeitige Lähmungssymptome selbst nach toxischen Gaben vorwiegt, und daß nach therapeutischen Gaben an den Zentren des Bewußtseins und der willkürlichen Bewegungen überhaupt nur Förderung der Funktion ohne nachfolgende Lähmung beobachtet werden kann. Eine Schilderung der Campherwirkungen im Tierexperimente und eine Beschreibung der Krämpfe an Warmblütern hat zuerst Woldemar Hoffmann<sup>2)</sup> 1866 gegeben. Eine experimentelle Analyse hatte zunächst den Angriffspunkt der Krämpfe und die rätselhafte Verschiedenheit der Wirkung am Frosch und an Warmblütern aufzuklären. Beides gelang 1876 Wiedemann<sup>3)</sup> im Straßburger Pharmakologischen Laboratorium.

Daß die Campherkrämpfe der Warmblüter nicht Rückenmarkskrämpfe sind, dafür spricht — wie schon Wiedemann hervorhebt — ihr ganzer Charakter. Die abnorme Erregung faßt koordinierte Bewegungskombinationen zusammen, deren Verknüpfung erst in höheren Zentren, nicht im Rückenmark lokalisiert ist. Wiedemann konnte das Rückenmark als Angriffspunkt der Krämpfe ausschließen, da er sie am Kaninchen nach hoher Rückenmarksdurchschneidung unterhalb der Medulla oblongata trotz hoher Gaben ausbleiben sah. An welchen höher gelegenen Zentren der Campher angreift, ist noch nicht festgestellt. Die stark ausgesprochene Großhirnerregung im Anfangsstadium der Vergiftung legt es nahe, an Rindenkrämpfe zu denken. An der Taube hat aber Gottlieb<sup>4)</sup> auch nach gelungener Großhirnexstirpation die Campherkrämpfe mit gleicher Heftigkeit wie an normalen Tieren ausbrechen sehen, als die Vergiftung 10 Tage nach der völligen Erholung von der Operation vorgenommen wurde. Daraus darf aber nicht ohne weiteres geschlossen werden, daß auch an höheren Tieren das Großhirn an den Campherkrämpfen unbeteiligt sei, denn Versuche von Prevost und Batelli<sup>5)</sup> haben bei Verwendung starker Wechselströme ergeben, daß die Zentren, deren Reizung zu klonischen Krämpfen führt, in der Tierreihe hinaufrücken. In der Tat hat eine neueré Untersuchung durch Morita<sup>6)</sup> ergeben, daß die Campherkrämpfe an großhirnlosen Kaninchen ausbleiben. Er verwandte 0,3 g pro Kilo intraperitoneal, eine sonst krampfmachende Gabe.

Daß die Großhirnrinde des Kaninchens an der Erregung durch den Campher teilnimmt, geht aus der antagonistischen Beeinflussung narkotischer Zustände hervor. So gelingt es, die Paraldehydnarkose durch Campherinjektion zu unterbrechen oder aufzuheben [Gottlieb<sup>7)</sup>]; die Reflexe kehren wieder — auch der schon stark abgeschwächte Corneallreflex wird normal —, die Tiere erwachen und führen willkürlich Bewegungen aus, während Kontrolltiere nach

<sup>1)</sup> Stroß u. Wiechowski, Verhandl. d. Deutschen pharmakolog. Gesellschaft 1921.

<sup>2)</sup> Woldem. Hoffmann, Inaug.-Diss. Dorpat 1866.

<sup>3)</sup> Wiedemann, Archiv f. experim. Pathol. u. Pharmakol. **6**, 216 (1876).

<sup>4)</sup> Gottlieb, Archiv f. experim. Pathol. u. Pharmakol. **30**, 21 (1892).

<sup>5)</sup> Prevost u. Batelli, Travaux du Laborat. de physiol. de Genève **5** (1894).

<sup>6)</sup> Morita, Archiv f. experim. Pathol. u. Pharmakol. **78**, 208 (1915).

<sup>7)</sup> Gottlieb, a. a. O.



der gleichen Paraldehyddosis noch im Schlafe verharren. Die antagonistische Wirkung gegen Chloralhydrat ist weit schwieriger nachzuweisen. Wie Leo<sup>1)</sup> und Isaak<sup>2)</sup> gezeigt haben, gelingt die Erweckung aus der durch Veronalnatrium herbeigeführten Narkose sicherer und in unmittelbarem Anschluß an die Injektion, wenn man 10—20 ccm mit Campher gesättigter Ringerlösung (0,02—0,04 g) intravenös zuführt. Diese Gegenwirkung fand Bachem<sup>3)</sup> bei der Isopralnarkose gleich ausgesprochen für d- und r-Campher.

Der Durchschneidungsversuch Wiedemanns beweist, daß die Krämpfe am ausgewachsenen Kaninchen nicht ohne Beteiligung der Medulla oblongata und der höheren Zentren zustande kommen können. Doch läßt sich an neugeborenen und ganz jungen Tieren zeigen (Gottlieb), daß die Reflexerregbarkeit des Rückenmarks durch Camphervergiftung deutlich erhöht wird. Nach Rückenmarksdurchschneidung am 10. Brustwirbel trat in solchen Versuchen an Kätzchen von einigen Wochen auch lebhaftere Reflexsteigerung im Hintertier ein, wenn man vor der Vergiftung die Erholung von dem Schok der Operation abwartete. Spontane Krämpfe des Hintertiers wurden aber auch an jungen Hunden und Katzen niemals beobachtet. Dagegen traten an der Taube nach der Durchschneidung des Rückenmarks am 3.—4. Brustwirbel im Beginn der Camphervergiftung auch spontane Krämpfe der Schwanzmuskulatur und deutliche Laufbewegungen in den Beinen auf. Zugleich war die Reflexerregbarkeit des Hintertiers während der Vergiftung sehr gesteigert.

Andererseits hat man dem Campher in der älteren Pharmakologie auch therapeutisch verwertbare, beruhigende Eigenschaften zugeschrieben, ja ihn sogar als Gegenmittel bei Strychninvergiftung empfohlen und ihn als „Sedativum“ bei Chorea, Epilepsie sowie als Anaphrodisiacum angewandt. Zur experimentellen Begründung dieser zweifelhaften empirischen Erfahrungen lassen sich neueste Versuche von Stroß und Wiechowski<sup>4)</sup> anführen, nach denen es auch Tierarten gibt, an denen eine narkotisierende Komponente nicht toxischer Dosen deutlich hervortritt. Kleine, eben leichte Krämpfe erzeugende Campherdosen sollen sich an der Maus mit unterschwelligen Urethandosen oder Ätherkonzentrationen zu einer vollkommenen Narkose kombinieren lassen.

Für eine Erregung des Rückenmarks höherer Warmblüter spricht das Verhalten der Schweißsekretion, das Marmé<sup>5)</sup> studiert hat. Er sah nach Campher an den Ballen der Katzenpfoten Schweiß auftreten. Nach Ischiadicusdurchschneidung bleibt die Schweißsekretion bei Injektion am Stamme aus, ist also zentralen Ursprungs. Sie mag durch die Erweiterung der Hautmuskelgefäße (vgl. Kreislauf) durch den Campher begünstigt werden. Doch ist eine direkte oder indirekte Erregung der Schweißzentren anzunehmen, die im Thorakalmark ihren Sitz haben.

Für die Camphersäure hat man auf Grund klinischer Beobachtung eine schweißhemmende Wirkung angenommen. Doch hat eine experimentelle Untersuchung durch Tyrode<sup>6)</sup> nur negative Ergebnisse geliefert.

Von den dem Campher nahestehenden Terpenen kommen dem Tujon [Jürss<sup>7)</sup> vgl. auch Hildebrandt<sup>7)</sup>] und vielleicht auch dem Fenchon — die

<sup>1)</sup> Leo, Deutsche med. Wochenschr. 1913, Nr. 13.

<sup>2)</sup> Isaak, Pflügers Archiv für die ges. Physiologie 153, 491 (1913).

<sup>3)</sup> Bachem, Medizinische Klinik 1915, Nr. 15.

<sup>4)</sup> Stroß u. Wiechowski, Verhandl. d. Deutschen pharmakoloh. Gesellschaft 1921.

<sup>5)</sup> Marmé, Nachrichten d. Königl. Gesellschaft d. Naturforscher, Göttingen 1878.

<sup>6)</sup> Tyrode, Arch. de Pharmacodyn. et de Thérap. 18, 393 (1908).

<sup>7)</sup> Jürss, Beitr. z. Kenntnis d. Wirkung einiger Volksarboriva. Stuttgart 1904; Hildebrandt, Archiv f. experim. Pathol. u. Pharmacol. 48, 451 (1902).

Angaben von Hildebrandt und von Jacobj, Hayashi und Szubinski<sup>1)</sup> widersprechen einander — dem Campher analoge erregende Wirkungen zu. Die anderen Terpene im engeren Sinne sind dagegen zentral lähmende Gifte. Vom Borneol ist dies zweifelhaft: Pellacani<sup>2)</sup> fand es lähmend, während Stockman<sup>3)</sup> Krämpfe beobachtet hat. Bornylamin, Amidocampher wirken nach Alexander-Lewin<sup>4)</sup> dem Campher analog aufs Nervensystem, ebenso Campherol [Pellacani<sup>5)</sup>] und Camphersäure [Wagener<sup>6)</sup>].

Auch die lähmende Wirkung des Camphers an Fröschen hat Wiedemann bereits aufgeklärt. Nur an Sommerfröschen konnte er Andeutung von Streckkrämpfen beobachten, die nach anfänglicher Unruhe der Tiere unter der Campher-glocke nach mechanischer Reizung in einem Stadium eintreten, in dem der Frosch noch spontane ungeschickte Bewegungen ausführt. Mit fortschreitender Vergiftung werden Frösche stets gelähmt. Als Ursache stellte Wiedemann eine curareartige Wirkung auf die Endapparate der motorischen Nerven fest. Die Muskeleerregbarkeit fand er normal.

Die Wirkung des Camphers auf die motorischen Nervenenden ist von Jacobj, Hayashi und Szubinski<sup>7)</sup> wieder eingehender geprüft worden. Sie fassen das Resultat wie folgt zusammen: „Außer einer leichten Steigerung der Hautsekretion und zentraler Lähmung ist eine gesteigerte Erschöpfbarkeit der motorischen Nervenendigungen vorhanden, die indessen nach größeren Gaben in vollständige Unerregbarkeit, d. h. also in die echte Curarewirkung übergeht. Die Muskelfunktion bleibt, wie die Zuckungskurven ergaben, dabei unverändert.“

Die erhöhte Erschöpfbarkeit der motorischen Endapparate hat auch Heinz<sup>8)</sup> nach Campher beobachtet, aber keine völlige Unerregbarkeit eintreten sehen. Jacobj und seine Mitarbeiter fanden auch andere cyclische Terpene (Cyclopentanon, Cyclohexanon, Cycloheptanon) curareartig wirksam, und zwar in mit der Größe des Ringes steigendem Maße, aber nur in den beiden Verbindungen von Doppelringnatur Fenchon und Campher war die Wirkung deutlich ausgeprägt.

Da die Lähmung der motorischen Nervenendapparate z. B. bei der Injektion in den Lymphsack erst nach großen Gaben und sehr allmählich eintritt, so muß auch noch ein anderes Moment mitwirken, um das Ausbleiben der Krämpfe an Fröschen verständlich zu machen. Wiedemann<sup>9)</sup> konnte feststellen, daß in einer vor der Nervenendwirkung des Camphers geschützten Extremität zwar vom Ischiadicus aus prompte Zuckung zu erhalten ist, nicht aber vom Rückenmark aus. Auch Stroß und Wiechowski<sup>10)</sup> sahen neuerdings Erhaltenbleiben der Erregbarkeit des Ischiadicus trotz vollkommener Lähmung und Reflexlosigkeit der Tiere. Schon Wiedemann erklärte also das Ausbleiben der Konvulsionen an Fröschen durch eine Lähmung der motorischen Rückenmarkszentren. Er sagt darüber: „Man kann annehmen, daß die Rückenmarksfunktionen am Frosche gelähmt werden, bevor der Campher

<sup>1)</sup> Jacobj, Hayashi u. Szubinski, Archiv f. experim. Pathol. u. Pharmacol. **50**, 199 (1903).

<sup>2)</sup> Pellacani, Archiv f. experim. Pathol. u. Pharmacol. **17**, 369 (1883).

<sup>3)</sup> Stockman, Journ. of Physiol. **9**, 65 (1888).

<sup>4)</sup> Alexander-Lewin, Archiv f. experim. Pathol. u. Pharmacol. **27**, 226 (1890).

<sup>5)</sup> Pellacani, a. a. O.

<sup>6)</sup> Wagener, Inaug.-Diss. Marburg 1889.

<sup>7)</sup> Jacobj, Hayashi u. Szubinski, a. a. O.

<sup>8)</sup> Heinz, Virchows Archiv **122**, 116 (1893).

<sup>9)</sup> Wiedemann, Archiv f. experim. Pathol. u. Pharmacol. **6**, 216 (1876).

<sup>10)</sup> Stroß u. Wiechowski, Verhandl. d. Deutschen pharmacolog. Gesellschaft 1921.

seine volle Wirkung auf das verlängerte Mark entfaltet hat, während bei Säugtieren das letztere in erster Reihe affiziert ist. Zu einer Rückenmarkslähmung kommt es bei diesem auch bei der stärksten Campherwirkung nicht. Einerseits gehen die Tiere an den Folgen der Konvulsionen zugrunde, bevor eine Wirkung auf das Rückenmark zur Wahrnehmung kommt und andererseits erfährt der Campher rasch eine Umwandlung in ein unwirksames Produkt.“

Das Leitungsvermögen der peripheren Nerven und die Erregbarkeit der quergestreiften Muskeln werden nach Beobachtungen von Stroß und Wiechowski durch Campher ohne vorherige Erregung gelähmt. Die notwendigen Gaben sind aus der vorläufigen Mitteilung noch nicht zu ersehen; doch ist anzunehmen, daß relativ starke Konzentrationen erforderlich sind.

## 6. Wirkung auf die glatte Muskulatur.

Nach den Versuchen von Gunn<sup>1)</sup> und von Stroß und Wiechowski<sup>2)</sup> wird die glatte Muskulatur allgemein durch den Campher gelähmt. Auch die schon länger bekannte erschlaffende Einwirkung auf die Gefäßwände spricht in diesem Sinne. Wie Stroß und Wiechowski fanden, stellt der Dünndarm von Meerschweinchen, Kaninchen und Maus seine Pendelbewegungen in Campherwasser ein, und die Peristaltik läßt sich durch Steigerung des Innendrucks nicht mehr auslösen. Die Wirkung ist reversibel, ja nach dem Auswaschen des Präparates mit giffreier Lösung sind die Darmbewegungen sogar ausgiebiger als vor der Anwendung des Camphers in der Norm. Besonders auffällig war die nachträgliche Verstärkung an solchen Präparaten, die vor der Campheranwendung schwach gearbeitet hatten. Die Tonussteigerung des überlebenden Darmes durch Muscarin und Pilocarpin sowie auch die durch Barium wird durch die lähmende Campherwirkung gelöst. Analog verhalten sich die Gallenblase von Kaninchen und Meerschweinchen, die Harnblase der Maus und Bronchialmuskelseifen und Arterienstreifen vom Hunde. Der Uterus des Meerschweinchens und der Maus wird dagegen nach den Versuchen von Stroß und Wiechowski durch Campherwasser erregt; sowohl Tonus als Automatie werden stark gesteigert.

An den Arterienstreifen wurde festgestellt, daß Campher die Adrenalinwirkung rückgängig macht und ihren Eintritt verhindert. Den Angriffspunkt der lähmenden Wirkung des Camphers an glattemuskuligen Organen verlegt Wiechowski mit Rücksicht auf die Aufhebung des Adrenalin- und Bariumkrampfes in die Muskulatur selbst.

Menthol und Anethol wirken auf den Darm ganz ähnlich wie Campher. Wiechowski<sup>3)</sup> schließt daraus, daß die Anwendung der ätherischen Öle in Form ihrer verschiedenen Präparate als „Carminativa“ auf Beseitigung von Spasmen des Darmes beruht, und empfiehlt den Campher zur Behandlung des Meteorismus und spastischer Zustände des Magen-Darmkanals.

Die Wirkung des Camphers auf das zentrenfreie Blutegelpräparat hat Joachimoglu<sup>4)</sup> geprüft und nach stärkeren wässrigen Lösungen der drei Campherisomeren (1 : 1000 bis 1 : 5000) starke Tonussteigerung und Erregung rhythmischer Kontraktionen festgestellt. Der Angriffspunkt ist nicht einwandfrei zu ermitteln; da aber Barium diese Campherwirkung synergisch fördert, hält Joachimoglu direkte Wirkung auf die Muskeln für wahrscheinlich.

<sup>1)</sup> Gunn, *Journal of pharmac. and exp. therap.* **16**, 39 (1920)

<sup>2)</sup> Stroß u. Wiechowski, l. c.

<sup>3)</sup> Wiechowski, zit. nach Hoke, *Wiener klin. Wochenschr.* 1919, S. 839.

<sup>4)</sup> Joachimoglu, *Archiv f. experim. Pathol. u. Pharmacol.* **88**, 364 (1920).



## 7. Wirkung auf die Körpertemperatur.

Der Campher war als Fiebermittel lange in Anwendung, obgleich ihn andere ältere Autoren wegen des subjektiven Wärmegefühls nach der Einnahme als ein „erhitzendes“ Arzneimittel ansahen. Schon die ersten experimentellen Untersuchungen beschäftigten sich deshalb auch mit dem Verhalten der Körpertemperatur. Kyll<sup>1)</sup> teilte 1866 Temperaturmessungen an infizierten Tieren mit und Wold. Hoffmann verfolgte im gleichen Jahre das Verhalten der Körperwärme ausführlicher an verschiedenen Tierarten. Hoffmann<sup>2)</sup> beschreibt insbesondere an der Katze deutliches Absinken der Körperwärme. Doch fällt die Unregelmäßigkeit seiner Befunde und das Ausbleiben jeder Wirkung in einzelnen seiner Hundeversuche auf. Baum<sup>3)</sup> fand kleine Camphergaben von 0,01 g pro Kilo am Kaninchen unwirksam, öfters wiederholte Gaben von 0,1 g pro Kilo setzten die Körperwärme in inkonstanter Weise herab. Die noch labilere Temperatur des Meerschweinchens wurde in einem Versuche durch eine Camphergabe, welche zu den ersten Anzeichen von Muskelkrämpfen führte, stark erniedrigt. Wagener<sup>4)</sup> hat dagegen an Hunden nach der subcutanen Gabe von 2,0–4,0 g pro dosi und 8,0–16,0 g pro die keinerlei Temperaturniedrigung gesehen, obwohl diese Gaben bereits heftige Krämpfe hervorriefen. Ebenso vermißte er Temperaturabnahme an der Katze nach zweimaliger Gabe von 0,15 g pro Kilo und nach 0,6 g pro Kilo innerhalb 6 Stunden, sowie auch am Kaninchen nach 0,84 g subcutan innerhalb 1½ Stunden verteilt. Dagegen konnte Wagener die Versuche von Kyll und Baum an jauchefinfizierten Tieren bestätigen: die durch Jauchejektion gesteigerte Körpertemperatur fiel im Laufe von 2 bis 2½ Stunden nach Gaben von 0,25–0,45 g pro Kilo mehr oder weniger ab, im Maximum um 1,1°, ohne daß an dem Kaninchen Krämpfe eintraten.

Die in den einzelnen Versuchen sehr verschiedene Beeinflussung der Körperwärme der infizierten Tiere ist bei dem unregelmäßigen Verlaufe und bei der unsicheren Dosierung des fiebererregenden Agens nicht weiter auffallend. Das sehr wechselnde Verhalten der Temperatur gesunder Tiere gegen Campher spricht aber wiederum für die große Verschiedenheit der individuellen Empfindlichkeit gegen das Mittel.

Für den Mechanismus der temperaturniedrigenden Wirkung des Camphers schienen Versuche entscheidend, welche Harnack und seine Schüler<sup>5)</sup> mit anderen Krampfgiften angestellt haben. Sie führten zur Aufstellung einer neuen Gruppe temperaturniedrigender Mittel<sup>6)</sup>, welche zwar auch durch Einwirkung auf die Wärmeregulation im Zentralnervensystem die Körperwärme herabsetzen, aber nicht wie die anderen Antipyretica durch Beruhigung von wärmesparenden und wärmebildenden Zentren, sondern sehr wahrscheinlich durch Erregung von diesen antagonistischen „Hemmungszentren“. Harnack hat zwar nicht den Campher selbst zu seinen Versuchen benützt, doch ist nach Analogie mit den Ergebnissen seiner Temperaturstudien mit Pikrotoxin anzunehmen, daß auch der Campher die Wärmeabgabe steigert, aber unter Umständen auch die Wärmebildung herabsetzt und dadurch den Ausgleich der vermehrten Wärmeabgabe stört. Die Steigerung der Wärmeabgabe nach

<sup>1)</sup> Kyll, Inaug.-Diss. Bonn 1866.

<sup>2)</sup> W. Hoffmann, Inaug.-Diss. Dorpat 1866.

<sup>3)</sup> Baum, Inaug.-Diss. Bonn 1872.

<sup>4)</sup> Wagener, Inaug.-Diss. Marburg 1889.

<sup>5)</sup> Harnack, Münch. med. Wochenschr. 1910, S. 1936.

<sup>6)</sup> Harnack, Archiv f. experim. Pathol. u. Pharmakol. **40**, 151 (1898); **45**, 272 und **447** (1901); **49**, 157 (1903).

Campher stimmt mit der nachgewiesenen Gefäßerweiterung im Hautmuskelsgebiete (siehe unten) überein, auf die schon das subjektive Wärmegefühl, die Hautröte usw. nach der Einnahme von Campher hinweisen. Ohne eine gleichzeitige Störung der zentralen Wärmeregulation müßte die Vermehrung der Wärmeabgabe jedoch leicht ausgeglichen werden. Der Campher muß also auf die Zentren der Wärmeregulierung einwirken. Die Art dieser Einwirkung hat Hashimoto<sup>1)</sup> durch direkte Erwärmung und Abkühlung der Wärmestichstelle im Gehirn während der Campherwirkung zu ergründen gesucht. Es blieben sowohl Erwärmung als Abkühlung wirksam. Der Campher verhielt sich darin so wie das Antipyrin und andere, das Wärmezentrum beruhigende Substanzen. Da dem Campher auch narkotische Wirkungen auf manche Angriffspunkte im Zentralnervensystem zukommen, so ist auch diese Deutung seiner antipyretischen Wirksamkeit möglich.

Damit stimmt überein, daß Hayashi<sup>2)</sup> an Kaninchen eine prompte Herabsetzung der durch Gehirnstich gesteigerten Körperwärme erhalten hat. Durch 0,25 g und 0,5 g pro Kilo in Emulsion per os wurde die gesteigerte Körperwärme innerhalb  $1\frac{1}{2}$ —2 Stunden um 1,0 und 1,25° C herabgesetzt, ohne daß Krämpfe eintraten. Die Temperatur stieg erst in den nachfolgenden 3 Stunden wieder auf die frühere Höhe. Übrigens konstatierte Hayashi, daß auch die Camphersäure, allerdings in der größeren Dosis von 0,7 und 1,45 g pro Kilo an Kaninchen in gleicher Weise temperaturherabsetzend wirkte, ohne daß nach diesen Gaben Krämpfe ausgebrochen wären, wie Wagener nach der subcutanen Injektion von camphersaurem Natron beobachtet hat. Auch das Campheroxim erniedrigt die Temperatur nach dem Gehirnstich, und zwar schon nach der kleinen Gabe von 0,07 g pro Kilo, aber schon 0,08 g pro Kilo riefen heftige Krämpfe hervor.

### 8. Wirkung auf die Atmung.

Eine Teilerscheinung der allgemeinen Erregung des Zentralnervensystems durch Campher ist die schon nach kleinen Gaben hervortretende Erregung des Respirationszentrums. Beschleunigung und insbesondere Vertiefung der Atmung wird von allen experimentellen Untersuchern der Campherwirkung hervorgehoben. Sie wurde von Winterberg<sup>3)</sup>, Liebmann<sup>4)</sup>, Leo<sup>5)</sup> auch nach der intravenösen Injektion von Campherwasser, Campherblut usw. beobachtet, während bei der intravenösen Einführung in alkoholischer Lösung eine Täuschung durch die erregende Wirkung des Alkohols auf das Atemzentrum nicht ausgeschlossen ist. Bei der langsamen Resorption subcutan in ölgiger Lösung oder vom Magen aus in Emulsion zugeführten Camphers kommt die Steigerung der Atemgröße pro Minute gleichfalls zustande, und zwar auch durch Gaben, welche noch nicht krampferregend wirken. Durch Messung der Expirationsluft wurde dieses Verhalten zuerst durch Van der Helm<sup>6)</sup> und Binz<sup>7)</sup> und bald darauf durch Alexander-Lewin<sup>8)</sup> festgestellt, der sich des Dreserschen Spirometers bediente. Helm und ebenso

<sup>1)</sup> Hashimoto, Archiv f. experim. Pathol. u. Pharmakol. **78**, 421 (1915).

<sup>2)</sup> Hayashi, Archiv f. experim. Pathol. u. Pharmakol. **50**, 247 (1903).

<sup>3)</sup> Winterberg, Archiv f. d. ges. Physiol. **94**, 455 (1903).

<sup>4)</sup> Liebmann, Archiv f. experim. Pathol. u. Pharmakol. **68**, 59 (1912).

<sup>5)</sup> Leo, Deutsche med. Wochenschr. 1913 Nr. 13.

<sup>6)</sup> v. d. Helm, Inaug.-Diss. Bonn 1887.

<sup>7)</sup> Binz, Zentrabl. f. inn. Med. 1888, S. 25.

<sup>8)</sup> Alexander-Lewin, Archiv f. experim. Pathol. u. Pharmakol. **27**, 226 (1890).

neuerdings Leo<sup>1)</sup> sowie Isaak<sup>2)</sup> arbeiteten an Kaninchen, deren Atemgröße durch Morphiuminjektion auf etwa die Hälfte erniedrigt war. Durch subcutane Injektion von Campheröl konnte sie wieder fast zur Norm gesteigert werden. Nach den Versuchen Leo's und Isaak's ist aber die intravenöse Einführung gesättigter wäßriger Lösung (10—20 ccm) ungleich wirksamer und steigert in weit geringerer Dosis die Atemgröße noch über die Norm. Alexander-Lewin arbeitete an urethanisierten Kaninchen und erhielt nach subcutaner Injektion bedeutende Vertiefung des einzelnen Atemzuges, z. B. von 20—21 ccm auf 27—28 ccm, dabei aber auch geringe Verlangsamung, die durch die größere Leistung des einzelnen Atemzuges weitaus überkompensiert wurde.

Bachem<sup>3)</sup> fand keinen Unterschied in der Wirkungsstärke von d-Campher und r-Campher. Die intravenöse Injektion von 10 ccm der gesättigten Lösungen

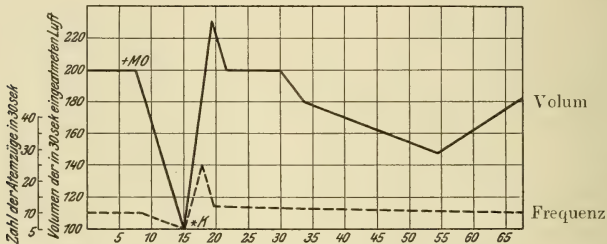


Abb. 1. Steigerung der durch Morphin herabgesetzten Atemfrequenz und Atmungsgröße durch Campher (Kaninchen).

bei +MO intravenöse Injektion von 0,015 Morphin. hydrochl.

bei \*K intravenöse Injektion von 0,02 Campher in Ringerlösung.

in Ringer steigerte die durch Morphin auf  $\frac{1}{2}$  bis  $\frac{1}{3}$  herabgesetzte Atmungsgröße und Frequenz in gleicher Weise bis zur Norm oder über dieselbe hinaus.

Die Wirkung des Camphers auf die Erregbarkeit des Atemzentrums hat Wieland<sup>4)</sup> an Tauben geprüft. Er bestimmte die als Atemreiz zureichende  $\text{CO}_2$ -Konzentration bei andauernder Durchströmung der Lungen von den pneumatischen Oberarmknochen aus zu 2 Proz. der Lungenluft. Durch Campher wurde diese Reizschwelle erniedrigt.

Die Gegenwirkung des Camphers gegen narkotische, am Atemzentrum angreifende Gifte wird durch die beistehende, der Arbeit von Isaak entnommene Kurve illustriert.

## 9. Wirkung auf den Kreislauf.

„Die Theorie der Campherwirkung läßt noch viel zu wünschen übrig.“ Diese Äußerung Buchheims aus dem Jahre 1875 traf für die therapeutisch am meisten gebrauchte Anwendung des Camphers als Kreislaufsmittel noch vor kurzem zu. Denn noch 1903 konnte Winterberg dem Campher günstige Wirkungen auf Herz und Gefäße überhaupt absprechen und höchstens eine Erregung der Gefäßnervenzentren als Angriffspunkt für eine Verbesserung des

<sup>1)</sup> Leo, a. a. O.

<sup>2)</sup> Isaak, Archiv f. d. ges. Physiol. **153**, 491 (1913).

<sup>3)</sup> Bachem, Med. Klinik 1915, Nr. 15, S. 425.

<sup>4)</sup> Wieland, Archiv f. experim. Pathol. u. Pharmakol. **79** (1915).



Kreislaufs gelten lassen. Dagegen haben Schmiedeberg und mit ihm andere Autoren den Campher fast ausschließlich als Herzmittel angesehen. Die klinische Beobachtung, daß der Puls in den verschiedenen Zuständen von „Herzschwäche“ nach Campherinjektion hinreichender Gabengröße voller und kräftiger wird, ist natürlich vieldeutig. Es erscheint begreiflich, daß man im Beginn der experimentellen Studien allzu leicht geneigt war, diese therapeutische Wirkung durch Versuche zu erklären, die mit nur unvollkommenen Methoden angestellt waren. Die Ergebnisse des Blutdruckversuches widersprachen einander vielfach und ihre Deutung blieb unklar. Die Versuche am isolierten Froschherzen erbrachten zwar den Beweis einer Verbesserung der Herzleistung unter den Bedingungen vorher geschädigter Herztätigkeit. Am Warmblüterherzen ließen sich aber die gleichen Wirkungen nicht mit dem Grade von Sicherheit herbeiführen, daß eine Übertragung der Ergebnisse vom Froschherzen ohne Widerspruch blieb. Erst die neuesten Untersuchungen haben auch hier volle Klarheit gebracht.

Nunmehr kann als erwiesen gelten, daß der Campher am Warmblüterwie am Kaltblüterherzen die Reizerzeugung fördert. Damit hat seine Anwendung in Kreislaufstörungen, die mit einer Schädigung der Reizerzeugung im Herzen einhergehen, eine experimentelle Begründung erhalten. Dazu kommt die bereits erörterte Erregung lebenswichtiger Zentren des Nervensystems, des Atemzentrums, der Gefäßnervenzentren und der allgemeinen Reflexerregbarkeit mit ihren indirekten günstigen Folgen für den Kreislauf. Die kreislaufverbessernden Wirkungen des Camphers auf das Herz und auf die Gefäßinnervation treten allerdings nur deutlich hervor, wenn das Mittel bei geschädigten Funktionen einwirkt. Unter den Bedingungen normaler Funktion läßt sich zwar die Beeinflussung der Angriffspunkte im gleichen Sinne dartun, sie ist aber nach den kleinen, noch günstigen Campherdosen nur angedeutet — entsprechend einer, auch bei anderen pharmakologischen Reaktionen oft bewahrheiteten Erfahrung, daß die Organfunktionen aus ihrer physiologischen Mittellage weit schwerer abgelenkt werden, als sie in diese wieder zurückgebracht werden können.

So erklärt auch das Ineinandergreifen der Kompensationen am normalen Kreislauf, daß hier die Wirkung kleiner Camphergaben leicht ausgeglichen wird, während sie sich bei gestörter Reizbildung im Herzen und bei geschädigter Gefäßinnervation besser nachweisen läßt. Bei dieser Sachlage haben wir zunächst die Grundwirkungen des Camphers am isolierten, unabhängig von sekundären Einflüssen schlagenden Herzen festzustellen und die direkten und indirekten Gefäßwirkungen zu besprechen, bevor die Folgen dieser Grundwirkungen für den gesamten Kreislauf erörtert werden können.

#### A. Untersuchungen am Kaltblüterherzen.

**I. Wirkung auf die Tätigkeit des normal arbeitenden Herzens.** Alle Untersucher sind darüber einig, daß der Campher schon in großen Verdünnungen — nach neuerer Feststellung in Konzentrationen über 1 : 4000 — bei direktem Kontakt mit dem Herzen seine Funktionen schädigt, die Pulse verlangsamt und die Kontraktionsenergie herabsetzt. Strittig ist nur die Frage, ob sich im Bereich bestimmter, sehr geringer Konzentrationen eine günstige Wirkung mit einiger Sicherheit erweisen läßt. Die Angaben darüber widersprechen sich. Daß innerhalb eines bestimmten, ziemlich engen Konzentrationsbereiches meist Vergrößerung der Pulse des isolierten Froschherzens eintritt, darf nach den Feststellungen von Joachimoglou als erwiesen gelten.

Doch trat auch in seinen Versuchen ein solcher Erfolg nicht ausnahmslos ein. Die Vergrößerung der Pulse war dabei, wie dies auch frühere Untersucher hervorgehoben haben, stets von Verlangsamung der Pulsfrequenz begleitet. Somit läßt sich auch nichts darüber aussagen, ob das Minutenvolum des normal schlagenden Froschherzens durch Campher vergrößert wird. Ältere Versuche von O. Heubner sprechen in diesem Sinne; sie erstrecken sich aber auf die Dauer vieler Stunden und ihre Methodik schließt nicht aus, daß es sich um mangelhaft ernährte und ermüdete Herzen, nicht um normal schlagende gehandelt hat. Die späteren Beobachter verzeichneten mit wenigen Ausnahmen, falls überhaupt eine Vergrößerung der einzelnen Pulsvolumina am isolierten Herzen eintrat, meist auch gleichzeitig mäßige Pulsverlangsamung. Dann läßt es sich aber nicht entscheiden, ob die Vergrößerung der Pulse von einer Steigerung der Kontraktionsenergie abhängt oder ob sie nur eine sekundäre Folge der Pulsverlangsamung ist. Denn nach den Untersuchungen von Frank und von Hofmann wird das Herz erst durch eine mäßige Verlangsamung seiner Pulse zu dem Optimum seiner Förderung befähigt. Inwieweit im Einzelfalle die Pulsverlangsamung das Ergebnis beeinflusst, läßt sich schwer abschätzen. Die Versuche müßten mit künstlicher Reizung des Ventrikels und unter allen Kautelen der Gleichartigkeit aller anderen Versuchsbedingungen wiederholt werden.

Die erste Untersuchung der Herzleistung unter Campher ist 1870 von O. Heubner<sup>1)</sup> ausgeführt worden. Er fand, daß die Injektion von 1—10 mg Campher in Form von Campherwasser in die Bauchvene des Frosches stets Verlangsamung erzeugte, aber auch bei der Inspektion eine Verstärkung und eine größere „Celerität“ der Kammerkontraktion erkennen ließ, während kleinere Gaben von 0,15—0,25 mg eher zu einer Beschleunigung der Pulse führten. Schon Heubner hat dann isolierte Froschherzen unter möglichst gleichbleibenden Temperatur- und Druckverhältnissen von der Hohlvene aus mit künstlicher Ernährungsflüssigkeit gespeist und die aus der Aorta ausgeworfene Flüssigkeitsmenge gemessen. Er durchleitete abwechselnd reines Kaninchen-serum und solches mit dem Zusatz von 1 : 1500 Campher und erhielt unter Campherwirkung bedeutende Pulsverlangsamung (auf die Hälfte oder sogar noch darunter), gleichzeitig aber stets auch Zunahme der Minutenförderung, meist von 1 auf 1,7. Die stärkere diastolische Füllung fiel auf, und ebenso die Verstärkung der Systole. Damit wäre nachgewiesen, daß der Campher die Leistung des Herzens vergrößern kann, denn die sehr erhebliche Zunahme des Minutenvolumens in diesen Versuchen läßt sich kaum auf die Pulsverlangsamung beziehen, gerade weil die letztere so bedeutend war, daß sie nicht mehr dem Optimum entsprochen haben kann.

Die nachfolgenden Untersucher erhielten nicht mehr eine so eklatante Zunahme der Herzleistung in der Campherwirkung. Pellacani<sup>2)</sup>, der nach Campherol (0,01—0,03 g) an den bloßgelegten Herzen von Fröschen gleichfalls Pulsverlangsamung bis unter die Hälfte der Norm, Vertiefung der Diastole und kräftige Systole beobachtete, hebt als Resultat seiner Versuche am Williams-schen Apparat ausdrücklich hervor, daß die Zunahme der Pulsamplitude durchweg ganz genau der Frequenzabnahme der Herzschläge entsprach. Ähnliche Resultate erhielten Umpfenbach<sup>3)</sup> mit einer Art Suspensionsmethode und Stockman<sup>4)</sup> bei Anwendung des Borneols.

<sup>1)</sup> O. Heubner, Archiv f. Heilkunde **11**, 334 (1870).

<sup>2)</sup> Pellacani, Archiv f. experim. Pathol. u. Pharmakol. **17**, 369 (1883).

<sup>3)</sup> Umpfenbach, Inaug.-Diss. Halle 1881.

<sup>4)</sup> Stockman, Journ. of Physiol. **9**, 65 (1888).

Einzelne Beobachter haben aber auch Verstärkung der Kontraktionsenergie bei Zunahme der Pulsfrequenz oder bei nur geringer Abnahme erhalten. So sah Maki<sup>1)</sup> trotz gleichbleibender oder sogar bei steigender Pulsfrequenz im Williamsschen Apparate Zunahme des Mitteldrucks, also Vergrößerung des Pulsvolumens nach Campher auftreten. Auch Lippens<sup>2)</sup> hat am Schildkrötenherzen sehr erhebliche Vergrößerung der Pulsamplituden mit nachträglicher Abschwächung beschrieben. Er beobachtete dabei zwar stets Pulsverlangsamung, aber im Beginn der Einwirkung war sie kaum merklich, während die Pulsamplituden sofort und oft um mehr als 50% an Höhe zunahmen. Alexander-Lewin<sup>3)</sup>, der mit der gleichen Anordnung wie Maki arbeitete, konnte wiederum nur Verschlechterung des Pulsvolumens und zugleich Pulsverlangsamung feststellen. Hämäläinen<sup>4)</sup>, Langaard und Maas<sup>5)</sup> sowie Leyden und v. d. Velden<sup>6)</sup> konnten eine deutliche günstige Wirkung auf die Leistung des normalen Froschherzens nicht erzielen.

Wie sehr es auf die Dosierung ankommt, zeigen neuere Beobachtungen von Schwalb<sup>7)</sup>, der in einer größeren vergleichenden Versuchsreihe Froschherzen der Einwirkung genau dosierter Dämpfe verschiedener Substanzen der Terpenreihe aussetzte. Schon bei der Konzentration von 0,5 mg Campher auf 1 l Luft erhielt er Abnahme der Kontraktionshöhe und Verlangsamung der Schlagfolge. Nur in einem Versuche ging der Lähmung eine Funktionssteigerung von etwa 10 Minuten Dauer voraus. Bei den dem Campher nahestehenden, aber etwa zehnmal ungiftigeren Kohlenwasserstoffen der Terpenreihe, z. B. Camphen, war ein solches erstes Stadium der Frequenzsteigerung viel deutlicher ausgeprägt, so daß Schwalb vermutet, daß noch geringere Campherkonzentrationen, als die angewandte, vielleicht gleichfalls günstige Wirkungen entfalten könnten. Bei der Vergiftung der Herzen von innen durch Zusatz sehr geringer Gaben zur Ernährungsflüssigkeit (1 : 40 000 bis 1 : 16 000 Campher) erhielt er häufig, aber nicht immer, deutliche Zunahme der Herzleistung als Nachwirkung nach Entfernung des Giftes aus der Lösung.

Genauere Angaben über die am isolierten Froschherzen günstigste Campherkonzentration enthält die vergleichende Untersuchung der Wirkungen von d-, l- und r-Campher durch Joachimoglu<sup>8)</sup>. Er fand an Esculentenherzen, die an der Straubschen Kanüle mit 0,5 ccm Ringerlösung arbeiteten, und zwar übereinstimmend bei den drei Isomeren, daß Konzentrationen über 1 : 4000 Ringer stets Abnahme der Pulshöhen und der Frequenz hervorrufen. Wenn er jedoch die giffreie Lösung durch Campher-Ringer 1 : 4000 ersetzte, so konnte Joachimoglu wiederum übereinstimmend bei den drei Isomeren „wiederholt feststellen, daß nicht eine Abnahme der Konzentrationshöhe eintritt, sondern die Kontraktionshöhe, die sofort nach der Applikation zuweilen etwas abnimmt, nach 20—30 Minuten eine Höhe erreicht, die die normale um mehr als ein Drittel übertrifft“. Die Pulsfrequenz nahm dabei, wie aus den genauen Protokollen ersichtlich ist, immer ab. Auch in diesem günstigsten Konzentrationsbereich trat also am normalen Herzen niemals positiv chronotrope Wir-

<sup>1)</sup> Maki, Inaug.-Diss. Straßburg 1884.

<sup>2)</sup> Lippens, Annales de la Soc. des sciences méd. de Bruxelles **16**, 275 (1907).

<sup>3)</sup> Alexander-Lewin, Archiv f. experim. Pathol. u. Pharmakol. **27**, 227 (1891).

<sup>4)</sup> Hämäläinen, Skand. Archiv f. Physiol. **21**, 64 (1908).

<sup>5)</sup> Langaard u. Maas, Therapeut. Monatshefte **21**, 573 (1907).

<sup>6)</sup> Leyden u. v. d. Velden, Archiv f. experim. Pathol. u. Pharmakol. **80**, 24 (1917).

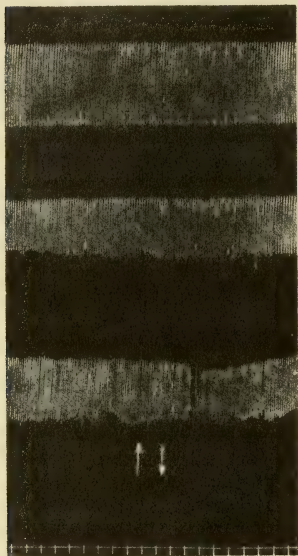
<sup>7)</sup> Schwalb, Archiv f. experim. Pathol. u. Pharmakol. **70**, 71 (1912).

<sup>8)</sup> Joachimoglu, Archiv f. experim. Pathol. u. Pharmakol. **80**, 259 (1917).



kung ein. Stärkere Campherverdünnungen ließen das Herz unbeeinflusst oder zeigten keine günstige Wirkung mehr.

Joachimoglu<sup>1)</sup> verfolgte auch die Wirkung der lähmenden Campherkonzentrationen genauer. Campher 1 : 1250 Ringerlösung erzeugt in 2 Minuten Ventrikelstillstand, die gesättigte Lösung des d-Camphers (1 : 666) stellt den Ventrikel schon nach 20—30 Sekunden in Mittelstellung zwischen



Nach 30  
Minuten.

Nach 5  
Minuten.

Bei ↑↓  
Campher  
1:4000.

Abb. 2. Zunahme der Kontraktionshöhe des isolierten Froschherzens nach 1 : 4000 Campher.

*Rana Esculenta*; isoliertes Herz an der Straubischen Kanüle, Zeit: 10 Sekunden. Vergrößerung des Schreibhebels 6—7fach. Füllung der Kanüle mit 0,5 ccm. Bei ↑ Herausnahme der giftfreien Ringerlösung; bei ↓ Einfüllen von Campher-Ringerlösung 1 : 4000 d-Campher.

(Nach Joachimoglu.)

Atropin den Stillstand weder verhindert noch aufhebt. Ein Erlöschen der muskulären Contractilität liegt auch nicht vor, da künstliche Kontraktionsreize am Ventrikel wirksam bleiben. Entweder muß also die normale Reizbildung aufgehört haben oder die Reizleitung zur Kammer muß gehemmt sein. Da Fröhlich und Pick zeigen konnten, daß die nach Anlegung einer Ligatur an der Atrioventrikulargrenze automatisch schlagende Kammer sich

Systole und Diastole still, während auch die Vorhöfe in gedehntem Zustand stehen bleiben. Nach 2—3 Stunden beginnt das Herz aber sich wieder regelmäßig zu kontrahieren und nach 5 Stunden erreichen die Pulse wieder ihre normale Höhe. Diese „spontane Reversibilität“ des durch hohe Campherkonzentrationen hervorgerufenen Lähmungsstillstandes macht sich nach etwas schwächeren Lösungen noch ausgesprochener geltend. Nach 1 : 1000 Ringer kommt das Herz nach 1 Minute zum Stillstand, während die Vorhöfe noch weiterschlagen; schon nach 20 Minuten beginnt die Wiedererholung und die Pulse erreichen nach 3 Stunden ihre normale Höhe, bleiben aber stark verlangsamt.

Durch Ausspülung des Herzens mit giftfreier Ringerlösung ist der Campherstillstand sofort aufhebbar. Ließ Joachimoglu die camphervergiftete Ringerlösung im Herzen und entnahm sie erst nach einiger Zeit, um sie in ein zweites Herz einzubringen, so erwies sie sich schon nach einer Verweildauer von 10 Minuten im ersten Herzen als unwirksam, und das zweite Herz wurde nicht mehr vergiftet. Ob es sich dabei um rasche chemische Umwandlung handelt oder um Absorption des Camphers an die Herzsubstanz, bleibt unentschieden.

Für die Ursache des Lähmungsstillstandes, den konzentrierte Campherlösungen am isolierten Herzen hervorrufen, ergibt eine Untersuchung von Fröhlich und Pick<sup>2)</sup> einige Anhaltspunkte. Daß es sich nicht um einen Hemmungsstillstand handelt, zeigt schon die Feststellung Joachimoglus, daß

<sup>1)</sup> Joachimoglu, a. a. O.

<sup>2)</sup> Fröhlich u. Pick, Archiv f. experim. Pathol. u. Pharmacol. 84, 250 (1912).

gegen die gleiche Campherkonzentration resistenter erweist als der in Abhängigkeit von Oberherzen schlagende Ventrikel, so muß an der Entstehung des Campherstillstandes vor einer solchen zweiten Stanniusschen Ligatur

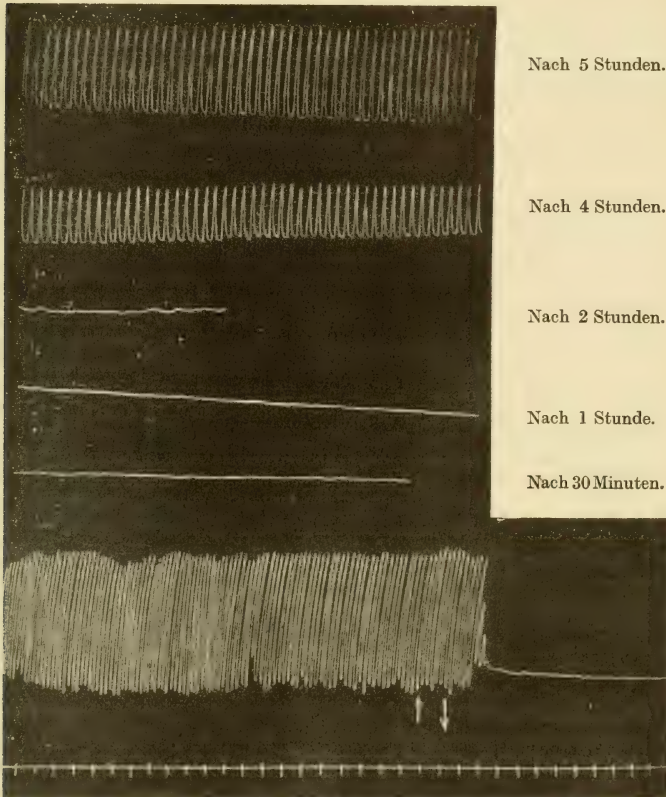


Abb. 3. Lähmende Wirkung von Campher 1 : 666 auf das isolierte Froschherz und spontane Wiedererholung.

*Rana Esculenta*; isoliertes Herz an der Straubischen Kanüle, Zeit: 10 Sekunden. Vergrößerung des Schreibhebels 6—7fach; Füllung der Kanüle mit 0,5 ccm. Bei Marke  $\uparrow$  Herausnahme der giffreien Ringerlösung; bei Marke  $\downarrow$  Einfüllen von Campher-Ringerlösung 1 : 666 d-Campher (nach Joachimoglu).

Versagen der Reizleitung mit im Spiele sein. Sonst würde die bei gleichem Grade der Vergiftung noch funktionsfähige Kammerautomatie auf die von den Vorhöfen her zugeleiteten Reize antworten; tatsächlich kommt die Kammer aber zum Stillstand, während die Vorhöfe anfänglich noch schlagen. Die Reiz-

leitung von den normalen Ursprungsstätten zum Ventrikel versagt also schon in einem Stadium, in dem die Reizbildung noch fortbesteht.

Zusammenfassend läßt sich sagen, daß stärkere Campherkonzentrationen am Herzen negativ chronotrop, negativ dromotrop und negativ inotrop wirken. Für einen engen Bereich optimaler Konzentration haben Joachimoglu und vor ihm einige andere Beobachter mit weniger einwandfreier Methode aber auch eine Verstärkung der einzelnen Pulse durch Campher erhalten. Diese positiv inotrope Wirkung war selbst bei der günstigsten Campherkonzentration mit Pulsverlangsamung verbunden, so daß es fraglich bleibt, ob sich am normalen Froschherzen eine Steigerung der Minutenleistung durch Campher erreichen läßt. Für sich allein würden diese Befunde also kaum dazu hinreichen, die therapeutische Verwendung des Camphers als Herzexcitans zu begründen. Besser können zur Aufklärung der Campherwirkung Versuche am geschädigten Froschherzen dienen, auf die wir nunmehr einzugehen haben. Ihre Deutung wird es auch verständlich machen, warum die unter ungünstigen Bedingungen der Herztätigkeit einwandfrei nachweisbare Verbesserung der Leistung gerade unter den optimalen Bedingungen des Erregungsablaufes am normalen Herzen sich dem Nachweise entziehen kann.

**II. Aufhebung des Hemmungsstillstandes am Froschherzen.** Harnack und Witkowski<sup>1)</sup> haben 1876 festgestellt, daß sowohl Muscarin als auch Vagus- und Sinusreizung bei camphervergifteten Fröschen keinen Herzstillstand hervorrufen, sondern nur noch Pulsverlangsamung verursachen. Der Muscarinstillstand des Froschherzens wird dementsprechend durch die Campherwirkung aufgehoben z. B. durch Campherdämpfe unter einer Glocke, deren Wände mit feinverteilter Campher bedeckt sind. Diese grundlegende Beobachtung wurde bald darauf von Wiedemann<sup>2)</sup> bestätigt und dahin ergänzt, daß sich der durch Campher aufgehobene Muscarinstillstand wieder einstellt, wenn nunmehr ein herzlähmendes Gift — er verwandte weinsaures Kupferoxydnatrium — appliziert wird. Daß der Wiedereintritt des Stillstandes in derartigen Versuchen wirklich die Folge der fortdauernden Muscarinwirkung ist, die durch den Campher nur unterbrochen, aber durch das herzlähmende Gift wieder manifest wird, geht aus der Wirksamkeit des Atropins hervor, das auch diesen zweiten Stillstand prompt aufhebt. Pellacani<sup>3)</sup> hat den gleichen Versuch mit Campherol wiederholt und die gleichen Resultate erhalten.

Ich führe aus der Arbeit von Harnack und Witkowski die folgenden zwei Protokolle in abgekürzter Form an:

1. Esculenta, Herz gefenstert. Normale Pulszahl 40 pro 1 Minute.

Injektion einiger Tropfen Muscarin.

8 Minuten darauf kompletter Stillstand, der 16 Minuten lang unverändert andauert. Der Frosch wird nunmehr unter die Campherglocke gebracht. 1 Minute darauf beginnt die Kammer sich zu kontrahieren, in der zweiten Minute 4 Pulse, in der dritten 8 Pulse, in der fünften 11 Pulse, bis 17 Minuten nach Beginn der Camphereinwirkung 28 Ventrikelkontraktionen in 1 Minute erfolgen. Die Kontraktionen der Vorhöfe sind dabei sehr schwach. 3 Minuten nach der Injektion von 1 Tropfen Atropinlösung werden die Ventrikelpulse alsbald frequenter und haben 7 Minuten nach der Atropinzuführung die normale Frequenz (40) erreicht; die Vorhöfe kontrahieren sich kräftig.

2. Esculenta, Herz gefenstert. Linker Vagus freigelegt. Seine Reizung mit 10 cm Rollenabstand bewirkt diastolischen Herzstillstand von mehreren Sekunden Dauer. Normale Pulszahl 40 in 1 Minute.

<sup>1)</sup> Harnack u. Witkowski, Pharmakologische Untersuchungen über das Physostigmin und Calabarin. Archiv f. experim. Pathol. u. Pharmakol. **5**, 401 (1876), auf S. 427 dieser Arbeit.

<sup>2)</sup> Wiedemann, Archiv f. experim. Pathol. u. Pharmakol. **6**, 216 (1877).

<sup>3)</sup> Pellacani, Archiv f. experim. Pathol. u. Pharmakol. **17**, 369 (1883).



Injektion von 0,05 g Campheremulsion in den Lymphsack.

5 Minuten darauf 41 Pulse, Vagusreiz mit 19 und mit 15 cm R.-A. ohne jede Wirkung.

8 Minuten nach der Campherinjektion 41 Pulse, Vagusreizung mit 10 cm R.-A. bewirkt keinen Stillstand.

30 Minuten nach der Injektion 35 Pulse, Vagusreizung auch mit den stärksten Strömen ohne Wirkung.

Die Aufhebung des Muscarinstillstandes durch Campher erfolgt, wie Harnack und Witkowski feststellen, nach dem Typus der analogen Wirkung des Physostigmins. Im Gegensatz zur Aufhebung des Muscarinstillstandes durch Atropin ist der allmähliche Eintritt charakteristisch, sowie die Unvollkommenheit der Aufhebung: die anfangs seltenen Pulse nehmen allmählich an Zahl zu, erreichen aber niemals die normale Frequenz. Die Vorhöfe schlagen nur schwach. Die Muscarinhemmung bleibt also bestehen, sie wird nur am Ventrikel mehr oder weniger häufig durch eine Campherwirkung unterbrochen, welche Harnack und Witkowski in einer direkten Erregung des Herzmuskels suchten. Nach dem heutigen Stande unserer Kenntnisse von der Entstehung der Herzbewegung läßt sich, wie weiter unten zu besprechen sein wird, die Wirkungsweise des Camphers aber besser auf einen anderen Angriffspunkt im Herzen beziehen.

**III. Gegenwirkung des Camphers bei Lähmungszuständen des Froschherzens.** Maki<sup>1)</sup> hat 2 Versuche an isolierten und künstlich ernährten Froschherzen (Williamssche Methode) mitgeteilt, in denen es ihm gelang, eine durch Zuführung von Kupfersalz geschädigte Herztätigkeit durch Campher günstig zu beeinflussen. Schmiedeberg<sup>2)</sup> hat darnach schon 1888 ausgesprochen, daß der Campher auch Lähmungsstillstände des Froschherzens aufzuheben vermag. Die antagonistische Wirkung des Camphers gegenüber Chloralhydrat als einem lähmenden Herzgift, dessen Wirkungsweise uns einigermaßen bekannt ist, hat dann Böhm<sup>3)</sup> ausführlicher studiert. Zunächst wurde der Einfluß des Camphers auf das unter Chloralwirkung stehende Froschherz durch einfache Inspektion des bloßgelegten Herzens beobachtet. Die vergiftende Chloralhydratdosis wurde dabei so gewählt, daß die Herztätigkeit für einen genügend langen Zeitraum stark verlangsamt wurde, ohne daß das Herz allzu rasch zum Stillstand kam. Starke und dauernde Verlangsamung wurde meist durch Injektion von 0,01—0,04 g Chloralhydrat in den Lymphsack erreicht, während größere Dosen meist zu plötzlichem Stillstand ohne wesentliche vorangehende Verlangsamung führen. War der Zustand einer andauernden Pulsverlangsamung durch das lähmende Gift erreicht, so wurde Campheröl oder eine gesättigte Lösung von Campher in physiologischer Kochsalzlösung direkt auf das Herz aufgetragen. Die Herzen begannen meist sofort nach der Campherapplikation bedeutend schneller zu schlagen, und die Frequenz erreichte etwa das Doppelte und Dreifache der Pulszahl im früheren Zustand. Kontrollversuche mit campherfreiem Öl oder reiner Kochsalzlösung ergaben bei Vermeidung mechanischer Reizung negative Resultate. Von den mitunter auch spontan in der Chloralvergiftung des Froschherzens auftretenden Schwankungen der Frequenz lassen sich diese Veränderungen durch den Campher mit Sicherheit unterscheiden, weil die Beschleunigung der Pulse im unmittelbaren Anschluß an die Campherapplikation erfolgt und fast immer lange Zeit anhält, während spontane Beschleunigungen in der Chloralwirkung immer nur geringfügig sind und niemals zu einer regelmäßig und andauernd beschleunigten Schlagfolge führen. Endlich gelingt es auch häufig, das durch Campher wieder zu schnellerem Schlagen gebrachte chloralvergiftete Herz durch längeres Ab-

<sup>1)</sup> Maki, Inaug.-Diss. Straßburg 1884.

<sup>2)</sup> Schmiedebergs Grundriß der Arzneimittellehre, 2. Aufl. 1888, S. 122.

<sup>3)</sup> Böhm, Archiv f. experim. Pathol. u. Pharmakol. 52, 346 (1905).

spülen mit reiner Kochsalzlösung wieder zu seinem früheren langsamen Tempo zurückzuführen. Eine Wiederholung der Campherapplikation führt dann abermals Frequenzsteigerung herbei.

Nach Vergiftung mit größeren Chloralgaben wird das Froschherz oft ohne wesentliche vorhergehende Verlangsamung zum diastolischen Stillstand gebracht. Ein spontanes Wiederauftreten der Kontraktionen wird dabei nicht beobachtet. Doch gelingt es häufig, auch ein nach Chloralvergiftung stillstehendes Herz durch Campher wieder zu regelmäßigem und frequentem Schlagen zu bringen, wenn nur die Vergiftung nicht mit einer allzu großen Dosis erfolgte und der Stillstand erst nach längerer Zeit und nach allmählich zunehmender Verlangsamung eingetreten war.

Ebenso beweisend fielen Böhmes Versuche am isolierten und im Williams-schen Apparate mit Ringerlösung durchströmten Herzen aus. Die Durchleitung erfolgte dabei dauernd mit Ringerlösung, die 0,09—0,08% Chloralhydrat enthielt. Meist stellte sich dabei allmähliche Verlangsamung ein, die Pulsfrequenz sank im Verlauf von  $\frac{1}{2}$ — $\frac{3}{4}$  Stunden auf etwa 2—10 Schläge pro Minute. Wurde das Herz dann von außen mit einer Campher-Ringerlösung behandelt, so nahm die Pulsfrequenz wieder bedeutend zu und das Pulsvolumen stieg sehr erheblich an, obgleich die gleiche Chloralhydratkonzentration nach wie vor durch das Herz zirkulierte. Bei der Anwendung des Camphers als Gegenmittel von innen her kommt es viel leichter zu einer Überdosierung und zu einer Schädigung des Herzens durch den Campher. Doch gelang es auch auf diesem Wege durch kurzdauernde Einwirkung eines Campherzusatzes, der in der Durchleitungsflüssigkeit nur 1 : 20 000 bis 1 : 60 000 bei unveränderter Chloralkonzentration betrug, Beschleunigung und Zunahme des Pulsvolumens als Nachwirkung des Mittels zu erhalten.

Hämäläinen<sup>1)</sup> hat diese Resultate Böhmes bestätigt. Mit der verschiedenen Intensität der Chloralwirkung in den einzelnen Versuchen dürfte es zusammenhängen, daß Hämäläinen mit l-Campher zufällig ungünstigere Ergebnisse erzielte (in 47% der Fälle positives Ergebnis) als mit d-Campher und rac. Campher (62% und 64% positive Ergebnisse):

Auch Langgaard und Maas<sup>2)</sup> bestätigen vollauf die Gegenwirkung des Camphers gegen Chloralhydrat am Froschherzen. Auch sie haben den l-Campher mit dem d-Campher und dem racemischen Campher verglichen, alle drei am Herzen wirksam gefunden. Und auch Bachem<sup>3)</sup> konnte die Wiederbelebung des chloralvergifteten Froschherzens sowohl durch Japancampher wie durch synthetischen erreichen.

Dagegen vermißte Lippens<sup>4)</sup> die Beschleunigung der durch Chloralhydrat verlangsamt Pulse am überlebenden Schildkrötenherzen. Doch konnte auch er die Verstärkung der Kontraktionen des chloralvergifteten Schildkrötenherzens durch Campher in eindeutiger Weise feststellen. Wie Böhme und Langgaard und Maas am Froschherzen sah er auch hier die in der Chloralvergiftung auftretenden Unregelmäßigkeiten nach Campher verschwinden und wieder für längere Zeit kräftige und regelmäßige Herzaktion eintreten. Der Antagonismus der beiden Gifte zeigte sich auch darin, daß die mit Campher vorbehandelten Schildkrötenherzen der lähmenden Chloralwirkung deutlich länger widerstanden. Im Gegensatz zu diesen günstigen Wirkungen des Cam-

<sup>1)</sup> Hämäläinen, Skandin. Archiv f. Physiol. **21**, 64 (1908).

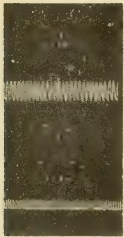
<sup>2)</sup> Langgaard u. Maas, Therapeut. Monatshefte **21**, 573 (1907).

<sup>3)</sup> Bachem, Med. Klinik 1915, Nr. 15.

<sup>4)</sup> Lippens, Annales de la Soc. des sciences méd. de Bruxelles **16**, 275 (1907).

phers erhielt Lippens mit Borneol und mit Oxycampher immer eine Schädigung der Herztätigkeit und bei der Kombination mit Chloralhydrat eine Summation der beiden Giftwirkungen. Eine Aufhebung des Chloralstillstandes konnte er aber am Schildkrötenherzen auch nach Campher nicht beobachten.

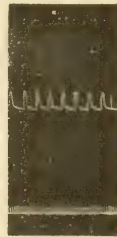
Bei der weiteren Nachprüfung der antagonistischen Campherwirkung haben sich auch in den neuesten Untersuchungen noch Widersprüche ergeben. Bei zu weitgehender Chloralwirkung, nach bereits völlig eingetretenem Still-



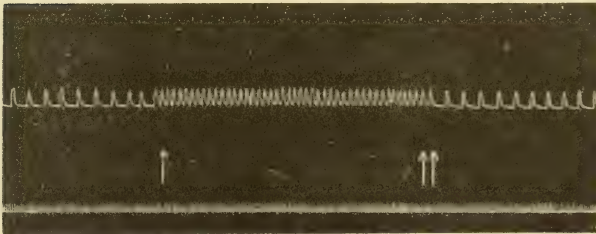
I.  
normal.



II.  
5 Minuten nach  
Chloralhydrat.



III.  
9 Minuten nach  
Chloralhydrat.



IV.

14 Minuten nach Chloralhydrat; von  $\uparrow$  bis  $\uparrow\uparrow$  Campher 1 : 20 000.  
(Die Chloralkonzentration während des ganzen Versuches unverändert.)

Abb. 4. Aufhebung des Chloralstillstandes durch Campher am künstlich ernährten Froschherzen. (Aus Meyer u. Gottlieb, Experimentelle Pharmakologie.)

stand, kann die Wiederbelebung durch Campher leicht mißlingen. Die Beschleunigung der durch Chloralhydrat dauernd und gleichmäßig verlangsamten Herztätigkeit ist dagegen ein konstanter Befund. Leyden und v. d. Velden<sup>1)</sup> haben deshalb mit Recht durch subcutane Chloralzuführung vergiftete Frösche mit einer auf 7—10 Schläge pro Minute herabgesetzten Pulszahl als Testobjekt für die Campherwirkung benutzt.

„Auf 10 g Froschgewicht waren 0,005 g Chloralhydrat notwendig, um eine Systolenfrequenz von 40 in der Minute auf 7—10 herabzudrücken und sie längere Zeit (1—1½ Stunden) auf dieser Höhe zu halten. Voraussetzung für diese Wirkung war, daß die

<sup>1)</sup> Leyden u. v. d. Velden, Archiv f. experim. Pathol. u. Pharmakol. 80, 24 (1916).



Chloralhydratlösung immer frisch war. War die angewandte Dosis Chloralhydrat kleiner, so sank die Frequenz des Herzschlags nur auf etwa 20 Schläge in der Minute und erholte sich meist wieder in 2 Stunden. Überschritt dagegen die Chloralhydratdosis die berechnete Menge auch nur um ein Geringes, so sank der Herzschlag stetig bis auf 3—4 Schläge in der Minute und es trat dann meist bald Herzstillstand ein.“

Es wurden Winterfrösche von 20—30 g benutzt. Sie wurden nach 1 Stunde aufgespannt, gefenstert und die Herztätigkeit mit Hilfe der Suspensionsmethode registriert; war sie auf 7—10 Schläge zurückgegangen, so wurde Campher in Öl gelöst epikardial aufgetropft. Am besten bewährte sich dabei die Dosierung: 1 Tropfen 5% Campheröl.

Die exokardiale Anwendung von d- und l-Campher in ölicher Lösung rief stets eine sogleich einsetzende und anhaltende Beschleunigung hervor. Nur bei Überdosierung (10proz. Campheröl) war die gleichfalls rasche Erholung weniger anhaltend. Da Olivenöl allein schädigend („erstickend“) auf das Herz einwirkt, so kommt es bei der Dosierung auch auf das richtige Verhältnis zum Lösungsmittel an. Campher in Ringerlösung gab, gleichfalls exokardial, schlechtere

Resultate. Am wirksamsten schien Campher in Serum gelöst. Ein Protokoll und eine Kurve aus der Arbeit sollen das Gesagte belegen.

Versuch XXV.

Protokoll 77. 2prozentig. Campher-Serumlösung.

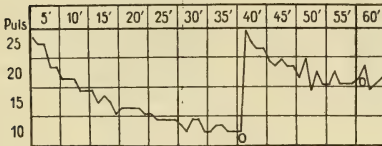


Abb. 5. Einwirkung von d-Campher auf die Pulsfrequenz des bloßgelegten durch Chloralhydrat geschädigten Froschherzens.

Ordinaten: Pulszahl. Abscisse: Zeit in Minuten seit der Freilegung des Herzens. Nach Abnahme der Schlagzahl des Herzens am chloralvergifteten Frosch auf 8 Pulse in 1 Minute bei o-Rechts-Campher in 10proz. Öllösung auf das Herz (nach Leyden u. v. d. Velden).

Zeit	Behandlung	Herzschlag in der Minute
11 <sup>00</sup>	Chloralhydrat gespritzt	—
11 <sup>37</sup>	gefenstert	10
11 <sup>54</sup>	1 Tr. Campher serum	3
11 <sup>55</sup>	—	22
11 <sup>56</sup>	—	32
11 <sup>57</sup>	—	28
12 <sup>00</sup>	—	27
12 <sup>30</sup>	—	20

Im Gegensatz zu diesen Befunden gibt Joachimoglu an, „daß es nicht immer gelingt, das durch Chloralhydrat geschädigte Herz durch Campher wieder zu beleben“. Er stellte seine Versuche an isolierten Esculentenherzen an (Straubsche Kanüle). Doch konnte er eine günstige Beeinflussung der durch arsenige Säure, Blausäure, Kohlensäure, Chloroform hervorgerufenen Lähmungszustände nicht erzielen. Mit Chloroformdämpfen haben dagegen Leyden und v. d. Velden gute aber — offenbar wegen der Schwierigkeit der Dosierung — nur inkonstante Ergebnisse erhalten. Sie ließen ferner Campherdämpfe auf das isolierte, in einer Glaskammer suspendierte Herz vom Epikard einwirken; wenn sie das Herz so stark belastet hatten, daß die Schlagzahl und die Kontraktionsenergie allmählich abnahmen, so konnten sie durch Zuführung von d-, und l-Campher in Dampfform erhebliche und anhaltende Beschleunigung sowie auch Vergrößerung der Pulse beobachten.

Überraschend ist es, daß Leyden und v. d. Velden in ihrer gründlichen und mit zahlreichen Protokollen belegten Untersuchung den synthetischen, optisch inaktiven Campher als Belebungsmittel bei Lähmungszuständen unwirksam fanden, während die Wirkung des d- und l-Camphers in allen mitgeteilten Versuchen völlig eindeutig hervortrat. Die Unwirksamkeit des synthetischen Camphers am Herzen stünde im Gegensatz zu dem Ergebnis der vergleichenden Versuche von Hämäläninen, Langaard und Maas, Bachem an chloralvergifteten und insbesondere von Joachimoglu am normalschlagenden Froschherzen. Es ist nicht undenkbar, daß die drei Isomeren bei der exokardialen Applikation in Öl von diesem Lösungsmittel verschieden stark festgehalten werden und daß der inaktive Campher bei derart angestellten Versuchen von Leyden

und v. d. Velden deshalb schlechter einzudringen vermochte. Für ihre Versuche mit den Camphern in Dampfform versagt aber auch dieser Erklärungsversuch. Die Autoren selbst legen das größte Gewicht auf die absolute Reinheit der angewandten Präparate; sie haben auf einem sehr umständlichen Wege der Reinigung über die Semicarbazonverbindungen absolut reinen rechts-, links- und inaktiven Campher hergestellt und konnten so einen „inaktiven Campher ohne jede optische Drehung“ verwenden, während die sonst erhältlichen Proben synthetischen Camphers stets eine geringe Drehung nach rechts oder links aufwiesen. Vor erneuter pharmakologischer Untersuchung sicher reiner Präparate ist ein abschließendes Urteil nicht möglich.

Zusammenfassend läßt sich aussagen, daß die Gegenwirkung des Camphers gegen das herzlähmende Chloralhydrat trotz mancher widersprechender Angaben feststeht. Wie bei anderen Antagonismusversuchen ist es Voraussetzung des Gelingens, daß die Dosierung von Gift und Gegengift richtig getroffen wird. Bei der endokardialen Anwendung der Substanzen am isolierten Organ, die Joachimoglu anwandte, kommt es leicht zu einer Überdosierung; bei exokardialer Applikation läßt sich die Stärke der Campherwirkung durch Variieren ihrer Dauer besser nach dem Effekt abstufen, und die Verbesserung der Herztätigkeit als Nachwirkung kann nach ihrem Abklingen von neuem erzielt werden. Bei allzu weitgehender Chloralvergiftung sind auch am bloßgelegten Herzen des ganzen Tieres Versager verständlich, die positiven Befunde — selbst bei vollständigen Lähmungsstillständen — haben um so größere Beweiskraft. Die Beschleunigung der schon stark verlangsamten Herztätigkeit und die sie meist begleitende Vergrößerung der Pulse gehört bei geeigneter Anordnung zu den sichersten pharmakologischen Versuchen. Für den Vorlesungsversuch hat sich mir die Zuführung von Chloralhydrat von den Lymphsäcken aus in ähnlicher Dosierung, wie sie Leyden und v. d. Velden anwandten, und die intravenöse Injektion von 1 : 10 000 Campher in Ringer am besten bewährt.

Was läßt sich nun aus dem Antagonismus des Camphers gegen Chloralhydrat für die Deutung der Campherwirkung entnehmen? Wir kennen die Wirkungsweise des Chloralhydrats am Froschherzen ziemlich genau. Deshalb läßt sich aus der Gegenwirkung des Camphers gegen die Chlorallähmung auch einiges zur Bestimmung seines Angriffspunktes im Herzen entnehmen. Wir wissen, daß die Schädigung durch Chloralhydrat an der Reizerzeugung im Herzen angreift und daß die fortschreitende Pulsverlangsamung durch eine Lähmung der reizbildenden Apparate im Sinus hervorgerufen wird (Harnack und Witkowski)<sup>1)</sup>. Die Prüfung der Anspruchsfähigkeit von Sinus und Ventrikel gegen künstliche Schwellenreize ergibt, daß die Erregbarkeit des Sinusgebiets während der dem Chloralstillstand vorangehenden Pulsverlangsamung bestehen bleibt; der früher wirksame Minimalreiz bleibt wirksam; auch das Leitungsvermögen und die Kontraktilität des Ventrikels sind erhalten. Die Pulsverlangsamung in diesem Stadium der Vergiftung beruht also auf einer fortschreitenden Schädigung und der Stillstand auf dem schließlichen Erlöschen der Reizerzeugung (Böhme<sup>2)</sup>, Rohde<sup>3)</sup>). Wenn der Campher auf das chloralvergiftete Herz in so eindeutiger Weise positiv-chronotrop wirkt, so muß er in erster Linie diejenige Funktion des Herzens verbessern, die in der Chloralvergiftung geschädigt ist: die Reizerzeugung. Von den anderen Faktoren der Herzbewegung sind die Anspruchsfähigkeit gegen Reize und die Reizleitung in den ersten Stadien der Chloralvergiftung noch nicht so schwer

<sup>1)</sup> Harnack u. Witkowski, Arch. f. experim. Pathol. u. Pharmakol. 11, 1 (1879).

<sup>2)</sup> Böhme, a. a. O.

<sup>3)</sup> Rohde, Arch. f. experim. Pathol. u. Pharmakol. 54, 104 (1905).

geschädigt, daß die Wiederbelebung durch Campher auf ihre Besserung bezogen werden könnte. Insbesondere ist der Ventrikel — selbst nach vollständig eingetretenem Stillstand — für mechanische Reize noch erregbar geblieben und antwortet auf Berührung, leichte Kompression usw. mit mehr oder weniger kräftigen Kontraktionen. Daraus ist zu schließen, daß keine muskuläre Lähmung vorliegt und daß also auch die Gegenwirkung des Camphers nicht, wie Harnack und Witkowski seinerzeit angenommen haben, am Muskel selbst angreift oder wenigstens nicht allein am Muskel, sondern in erster Linie die geschädigte Reizerzeugung bessert.

Die direkte Erregung der Reizbildung durch Campher erstreckt sich wahrscheinlich auf alle Reizbildungsstätten im Herzen. Zunächst werden offenbar die Sinusknoten beeinflusst, denn bei der Aufhebung des Chloralstillstandes schlagen gewöhnlich zuerst die Vorhöfe und dann erst der Ventrikel.

Daß in den Sinusknoten ein Angriffspunkt der Campherwirkung liegt, geht auch aus einem Versuche v. Korscheggs<sup>1)</sup> hervor. Durch Kalkentziehung aus der Nährlösung kann das Froschherz zum diastolischen Stillstand des Ventrikels gebracht werden, während die Fähigkeit des Sinus zur Reizerzeugung noch erhalten ist und noch frequente Sinuskontraktionen erfolgen. Die Intensität dieser gleichsam isoliert erhaltenen Reizerzeugung wird durch Campher gesteigert, die Sinuskontraktionen werden etwas beschleunigt und werden deutlich kräftiger. Dagegen wird der Ventrikelstillstand unter diesen Umständen durch Campher nicht aufgehoben. Derselbe bedarf der Gegenwart des Kalks, um hier wirksam zu sein.

Von der Erregung der Sinusknoten dürfte auch die geringe Pulsbeschleunigung des normalen Froschherzens abhängen, die Harnack und Witkowski und andere Beobachter in der Anfangswirkung geeigneter Dosen gesehen haben. Wie auf die Reizbildung im Sinus wirkt der Campher aber auch auf die untergeordneten Stätten der Reizerzeugung. Fröhlich und Großmann<sup>2)</sup> haben an Herzen, die am Williamsapparate durchströmt wurden und die nach Anlegung einer Ligatur an der Atrioventrikulargrenze unabhängig von den höhergelegenen Herzabschnitten schlugen, nachgewiesen, daß sich durch Einzelschließungsschläge gleicher Reizstärke nach Campher leichter Extrasystolen auslösen lassen. Auch die Reizbarkeit der untergeordneten Orte der Reizbildung nimmt also zu. Auf der Erweckung der Kammerautomatie dürfte die Aufhebung des Muscarinstillstandes durch Campher beruhen, die gewöhnlich nur am Ventrikel völlig ausgeprägt ist und die Vorhöfe nur in geringem Maße mitbetrifft. Es werden durch den Campher trotz Fortbestehens der Vagus-erregung Kontraktionen des Herzens von den Stellen der sekundären Reizerzeugung im Ventrikel aus angeregt, welche dem hemmenden Vaguseinfluß in weit geringerem Maße unterliegen als die Sinuszentren. Damit stimmt es überein, daß nach Überwindung der Hemmungswirkung durch Campher doch niemals die normale Pulsfrequenz erreicht wird, sondern höchstens eine jener untergeordneten Kammerautomatie entsprechende Pulszahl.

Nach weiteren Versuchen von Fröhlich und Großmann wird auch die Reizleitung vom Vorhof zur Kammer durch Campher verbessert. Der Campher erregt somit das gesamte Reizbildungs- und Reizleitungssystem im Herzen. In Lähmungszuständen erhält das Froschherz durch das Mittel neuen Anreiz zu rhythmischer spontaner Tätigkeit, die sich der Führung der Sinusknoten

<sup>1)</sup> v. Korschegg, Archiv f. experim. Pathol. u. Pharmacol. **71**, 251 (1913).

<sup>2)</sup> Fröhlich u. Großmann, Archiv f. experim. Pathol. u. Pharmacol. **82**, 177 (1917).



unterordnet. Die Verstärkung der Pulse geht damit meist Hand in Hand. Diese Deutung der Versuche an geschädigten Herzen erlaubt es nun auch, den Gegensatz zu erklären, der zwischen der verhältnismäßig geringen Verbesserung der Tätigkeit des normal schlagenden Organs und dem weit ausgeprägteren Erfolg an geschädigten Herzen besteht. Bei geschädigter Reizerzeugung ist die positiv-chronotrope Wirkung die am meisten ausgeprägte Folge der Campherzuführung. Daneben besteht meist auch eine Verstärkung der Contractilität. Am normalen Herzen dagegen ist die Beschleunigung der Pulse durch Campher — wenn sie überhaupt eintritt — immer nur geringfügig; innerhalb der engen Grenzen geeigneter Konzentration ist zwar eine positiv-inotrope Wirkung nachweisbar, aber diese ist dann meist von Verlangsamung der Pulse begleitet. Deshalb bleibt eine direkte Steigerung der Herzleistung durch Campher am normalen Herzen, wie schon oben erörtert, fraglich, an geschädigten ist sie zweifellos vorhanden. Durch den Antagonismus gegen Lähmungszustände ist somit der Beweis dafür erbracht, daß der Campher als echtes Herzexcitans wirkt.

Die Erregung der Reizbildung am Herzen kann natürlich nur dann deutlich hervortreten, wenn die Summation der Reize nicht ohnedies schon in optimaler Weise erfolgt. Das Ausbleiben einer deutlich excitierenden Wirkung an dem in normalen Rhythmus schlagenden Organ läßt sich somit durch die Hypothese erklären, daß die Erregbarkeit der reizbildenden Orte in der Norm bereits auf ein Optimum eingestellt und deshalb einer weiteren Steigerung kaum mehr zugänglich ist. Eine solche kann aber doch auch am normalen Herzen im Anfang angedeutet sein, da einzelne Beobachter bei langsamer Resorption des Camphers aus den Lymphsäcken eine Beschleunigung des normalen Rhythmus um wenige Schläge beschrieben haben. Eine Verschiebung des normalen Gleichgewichtes zwischen Reizbildung und Hemmung im Herzen findet jedenfalls auch bei anscheinend unveränderter Rhythmik statt. Denn schon in den ersten Stadien der Campherwirkung wird die Vagusreizung mit der vorher sicher wirksamen Stromstärke erfolglos (Harnack und Witkowski, s. o.) und ist nicht mehr imstande, die Reizbildung in normaler Weise einzuschränken. In der geringeren Hemmbarkeit spricht sich also die Verstärkung der Reizbildung aus. Der Campher beeinflußt danach am normalen wie am „gelähmten“ Herzen die Angriffspunkte seiner Wirkung in gleichem Sinne, nur macht sich die Verbesserung bei geschädigter Funktion in ganz anderem Ausmaß geltend.

Joachimoglu hat gegen die Beweiskraft der Versuche am chloralvergifteten Herzen eingewandt, daß nach Plant auch das Aufträufeln einer 1% Äther enthaltenden physiologischen Kochsalzlösung mitunter einen ähnlichen Erfolg am Herzen habe wie die epikardiale Anwendung von Campher. Sowohl bei der Verbesserung von Lähmungszuständen wie bei der Aufhebung des Muskarinstillstandes handle es sich um die Folge einer lokalen Reizwirkung, die auch andere, dem Campher fernstehende Substanzen mit ihm teilen. Dieser Einwand läßt aber außer Acht, daß verdünnte Campherlösungen in Ringer oder Serum intravenös injiziert der Herzlähmung in gleicher Weise entgegenwirken. Wenn andere, dem Campher auch fernstehende Substanzen eine ähnliche Wirkung entfalten, so erhebt sich doch die Frage, ob sie nach ihrer Einführung ins Blut nach ihren Bindungs-, Umwandlungs- und Ausscheidungsbedingungen auch in entsprechender Konzentration an das Herz gelangen und dabei für andere Organfunktionen so unschädlich sind wie der Campher.

Joachimoglu tritt ferner auf Grund seiner eigenen Versuche, die innerhalb enger Grenzen der Dosierung auch am normalen Froschherzen eine Verstärkung der Herzkontraktionen ergaben, der Formulierung<sup>1)</sup> entgegen, daß die günstigen Wirkungen des Camphers am normalen Froschherzen „nicht mit Sicherheit nachzuweisen sind“. Wenn

<sup>1)</sup> Gottlieb in Meyer-Gottliebs Experimentelle Pharmakologie. 3. Aufl. 1914. S. 243.

Joachimoglu's Versuche auch darin einen Fortschritt brachten, daß sie die Grenzen richtiger Dosierung für die günstige Campherwirkung genauer als bisher feststellten, so bleibt doch der augenfällige Gegensatz bestehen, daß die Verstärkung der Pulse am normalen Herzen auch in seinen Versuchen immer nur bei gleichzeitiger Verlangsamung eintrat, eine direkte Verstärkung der Herzleistung also fraglich bleibt, während die eklatante Wiederbelebung des geschädigten Herzens dieses zu beschleunigtem Rhythmus und zweifelloser Mehrleistung führt.

Es muß besonders hervorgehoben werden, daß die Gegenwirkung des Camphers gegen Lähmungszustände des Froschherzens nur bei Anwendung sehr niedriger Konzentrationen gut hervortritt und zwar bei solchen Verdünnungen (1:10 000 bis 1:20 000 Ringer), die sich in den Versuchen Joachimoglus am normalen Herzen noch als unwirksam erwiesen haben. Die Wiederbelebung des einer Lähmung entgegengehenden Herzens gelingt also mit kleineren Gaben als diejenigen, welche am normalen Herzen Vergrößerung und Verlangsamung der Pulse hervorrufen.

Für die „Grundtatsachen“, daß der Campher „seine stimulierende Wirkung nur am vergifteten oder sonstwie geschädigten Herzen entfalten kann“, hat neuerdings Wieland [Archiv f. experim. Pathol. u. Pharmakol. **89**, 46 (1921)] eine andere Deutung versucht. Da er die Tätigkeit des isolierten, durch Desoxycholsäure vergifteten oder ermüdeten Froschherzens durch einen Zusatz von Tierkohle, Serum oder Natriumoleat zum Ringerinhalte in ganz ähnlicher Weise verbessern konnte wie durch Campherzusatz, so nimmt Wieland wie für Tierkohle, Serum usw. auch für den Campher eine adsorptive Verdrängung giftiger Inhaltsstoffe von der Herzoberfläche als Ursache einer indirekt günstigen Wirkung an. Für ausgesprochen oberflächenaktive Stoffe wie die Tierkohle ist diese Erklärung für die Beeinflussung einer vorher schädigenden Konzentration von Gift im Herzinhalt sicherlich einleuchtend. Der Campher verbesserte aber in den Versuchen von Böhm und anderen die Tätigkeit des chloralvergifteten Herzens am sichersten, und zwar momentan, wenn er von der Außenfläche des Herzens aus einwirkte. Auch die ungemein große Verdünnung, in der Campher die Tätigkeit des isolierten Warmblüterherzens (vgl. später!) fördern kann, z. B. in dem dort zu erwähnenden Versuche von Egmonds 1:35 Millionen, spricht gegen die Deutung Wielands. Endlich verbessert Campher auch die Leistung des aus dem Tierkörper entnommenen Herzens, wenn das schädigende Gift gar nicht der Ernährungsflüssigkeit des überlebenden Organs zugesetzt wurde, sondern z. B. wie bei den phosphorvergifteten Ratten von Fröhlich und Großmann (vgl. später) vorher unter ganz anderen Bedingungen der Verteilung zur Resorption gekommen ist. Für diese Fälle der Campherwirkung wie auch für die Verbesserung der Tätigkeit des ermüdeten Froschherzens oder des durch zu niedrige Temperatur geschädigten Rattenherzens müßte erst erwiesen werden, daß in der Ernährungsflüssigkeit tatsächlich Gifte zirkulieren, die im Sinne der Analogie mit Tierkohle verdrängt werden könnten.

**IV. Wiederbelebung des durch Strophanthin vergifteten Froschherzens durch Campher.** Fröhlich und Großmann<sup>1)</sup> haben gezeigt, daß Campher selbst den völlig ausgebildeten Tonusstillstand nach Strophanthin aufzuheben vermag und auch alle anderen Herzfunktionen verbessert, die durch vergiftende Strophanthindosen weitgehend geschädigt sind. An diesem offenbar besonders geeigneten Falle gut dosierbarer Herzscheidung haben Fröhlich und Großmann die Analyse wesentlich vertieft, an welchen Funktionen des Herzens die begünstigende Campherwirkung angreift.

Die Versuche wurden an Esculentenherzen angestellt, die mit Ringer oder Serum-Ringer am Williamsschen Durchströmungsapparat arbeiteten, oder auch mit intravenöser Campherzuführung an dem im Tierkörper suspendierten Froschherzen. Am isolierten Organ wird die vollausgebildete Digitaliscontractur durch kurzdauernde exokardiale Applikation von 1:1000 bis 1:10 000 Campher gelöst, und das Herz durch öfters wiederholte Camphereinwirkung zu völlig rhythmischer ausgiebiger Tätigkeit gebracht. Bei endokardialer Zuführung genügen schon 1:10 000 Campher oder noch

<sup>1)</sup> Fröhlich u. Großmann, Archiv f. experim. Pathol. u. Pharmakol. **82**, 177 (1917).

schwächere Konzentrationen, um den systolischen Stillstand zum Verschwinden zu bringen. Die beistehende Kurve illustriert das Gesagte.

Wenn der Campher den übernormalen Tonus, in den die Muskelfasern des Herzens unter der Einwirkung von Digitalissubstanzen geraten, schon in so großer Verdünnung zu beseitigen vermag, so muß die Tonusminderung, d. h. die Herabsetzung des Spannungsgrades der Muskeln in der Ruhelage, schon zu den ersten Campherwirkungen gehören. Da von dem Tonus des Herzens der Grad der diastolischen Erschlaffung abhängt, so wäre danach Vergrößerung der Diastolen durch Campher zu erwarten. In der Systole des Herzens geht der Spannungszuwachs bei vermindertem Tonus von einer niedrigeren Ruhelage aus, so daß Tonusminderung der verbesserten Contractilität in der Campherwirkung entgegenwirken muß. Daß große Camphergaben neben der Tonusminderung die Contractilität herabsetzen, spricht sich in der Verschlechterung der Systolen aus, die das Herz aus seiner stark diastolischen Stellung ausführt.

Die Aufhebung des Tonusstillstandes erklärt es noch nicht, daß nach der Wiederbelebung so rasch rhythmische und kräftige Herzstätigkeit wiederkehrt. Denn nach spontaner Lösung des Digitalisstillstandes erholt sich das Herz sonst nur ganz allmählich, die Pulse folgen sich anfangs noch sehr langsam, sind arrhythmisch und die Systolen unvollkommen. Das Herz verbleibt also bei spontaner Lösung der Digitaliscontractur ohne Campherzufuhr lange Zeit in einem „hypodynamen“ Zustand, in dem die einzelnen Herzfunktionen ähnlich abgeschwächt sind wie nach lähmenden Giften. Reizbildung und Reizleitung im Herzen, Anspruchsfähigkeit und Contractilität des Ventrikels sind herabgesetzt. Campheranwendung in richtig gewählter Dosierung führt dagegen nach der Lösung des Tonusstillstandes alsbald zur Beschleunigung der Pulse, wobei sich das Herz der Führung des Sinus wie in der Norm unterordnet. Es tritt also auch hier die Verbesserung der Funktionen des Reizbildungs- und Reizleitungssystems durch Campher eindeutig hervor.

Die beistehende Kurve illustriert die positiv-chronotrope Wirkung nach Aufhebung des Strophanthinstillstandes nach Campher.

Weiterhin konnten Fröhlich und Großmann nachweisen, daß die Störungen der Reizleitung vom Vorhof zur Kammer, die durch passend gewählte Strophanthindosen hervorgerufen werden, ja auch vollständiger Herz-

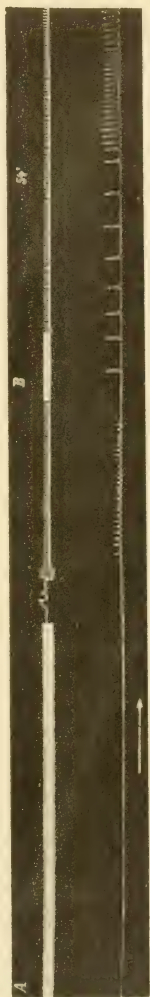


Abb. 6. Aufhebung der Strophanthincontractur durch Campher.

Esculentenherz am Williamschen Apparat. Zeit in 2 Sekunden. Infolge Durchleitung mit im ganzen 0,6 mg Strophanthin in 30 cm Ringer war Herzstillstand eingetreten, der durch Umschaltung auf giftfreien Ringer bei A nicht behoben werden konnte. Bei B epikardiale Applikation von Campher-Ringerlösung 1:10 000 in der Dauer von etwa 1 Minute. (Nach Fröhlich u. Großmann.)



block durch nachfolgende Campheranwendung wieder rückgängig werden. Auch die Contractilität nimmt bei geeigneter Dosierung zu, da die Ventrikelpulse nach Lösung des Tonusstillstandes nicht bloß durch ausgiebige Erschlaffung in der Diastole größer werden, sondern auch gute Systolen aufweisen.

#### B. Untersuchungen am isolierten Warmblüterherzen.

Es war von vornherein anzunehmen, daß sich die am Froschherzen gewonnenen Feststellungen auch auf das Warmblüterherz übertragen lassen und daß das Wesen und die Angriffspunkte der Campherwirkung auch an den Herzen höherer Tiere die gleichen sind. Dennoch waren die Ergebnisse bei der Untersuchung von überlebenden Katzen- und Kaninchenherzen noch widerspruchsvoller, günstige Campherwirkungen traten am normal arbeitenden Herzen nur in einzelnen Fällen hervor und fehlten in anderen, und die Bedingungen ließen sich nicht beherrschen, unter denen mit einiger Sicherheit

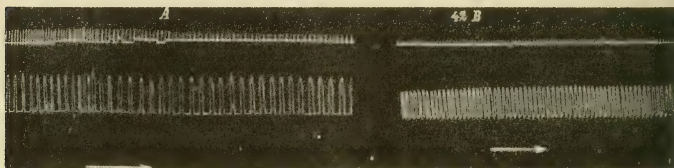


Abb. 7. Einwirkung von Campher auf die Pulsfrequenz eines isolierten, durch Strophanthinvergiftung zu starker Verlangsamung gebrachten Herzens. Esculentenherz am Williams'schen Apparat. Zeit in 2 Sekunden. A vor Durchströmung mit Strophanthin-Ringerlösung. B nach Aufhebung des Strophanthin-Stillstandes durch Umschaltung auf Campher-Ringerlösung 1 : 10 000. (Nach Fröhlich u. Großmann.)

auf Vergrößerung und Beschleunigung der Pulse zu rechnen war. Die Schwierigkeiten sind in der geringen Widerstandsfähigkeit der Katzen- und Kaninchenherzen gegen die lähmenden Campherwirkungen, d. h. in der Gefahr einer Überdosierung, zu suchen.

Wenn der Campher, unverändert durch den Stoffwechsel der übrigen Organe, dem Herzen höherer Versuchstiere zugeführt wird, so schädigt er schon in sehr geringen Konzentrationen. Bei der gewöhnlichen Art der therapeutischen Anwendung besteht offenbar, wie schon oben auf S. 1152 ff. erörtert, die Gefahr einer Überdosierung nur deshalb nicht, weil der Campher langsam resorbiert und rasch in die unwirksame Camphoglykuronsäure umgewandelt wird, dem Herzen also tatsächlich nur in geringer Konzentration zuströmt. Das überlebende Katzenherz ist gegen unveränderten Campher so empfindlich, daß schon ein Zusatz von 1 : 500 000 zur Durchströmungsflüssigkeit deutlich schädigend wirken kann. Es bestehen aber sehr erhebliche Schwankungen der Empfindlichkeit der einzelnen Herzen, da in anderen Fällen auch 1 : 50 000 in Blut-Kochsalzgemisch noch gut vertragen wird [Seligmann<sup>1)</sup>]. Sehr eindeutig geht die hohe Herzgiftigkeit des Camphers auch aus Versuchen W. Heubners<sup>2)</sup> hervor, der Kaninchen Campherdämpfe bekannter Konzentration mit der Luft einatmen ließ, so daß das Gift unmittelbar in das Lungen-

<sup>1)</sup> Seligmann, Archiv f. experim. Pathol. u. Pharmakol. **52**, 333 (1905).

<sup>2)</sup> W. Heubner, Zeitschr. f. d. ges. experim. Med. **1**, 267 (1913).

blut aufgenommen und dem Herzen unverändert zugeführt wurde. War nun vorher der Kreislauf der Versuchstiere nach der Starlingschen Methode auf die Herz- und Lungengefäße reduziert worden, so genügte die Konzentration von 1 : 1 Million in der eingeblasenen Atemluft, um das Herz, dessen Bewegungen plethysmographisch registriert wurden, leistungsunfähig zu machen und hochgradige Irregularität seiner Tätigkeit hervorzurufen. Nach Heubner wirken Campherdämpfe bei der Einatmung etwa 50 mal giftiger auf das Herz als Chloroform (0,02 Vol.-% Campher etwa so stark wie 1,0 Vol.-% Chloroform).

Bei dieser intensiven Giftwirkung des unverändert zum Herzen gelangenden Camphers und bei der individuell stark wechselnden Empfindlichkeit ist es verständlich, daß man am isolierten Warmblüterorgan bei der Zuführung campherhaltiger Nährlösungen leicht zu einer Überdosierung kommt, durch die günstige Campherwirkungen verdeckt werden können. Dies gilt wenigstens für die wenig widerstandsfähigen Katzen- und Kaninchenherzen, an denen man meist gearbeitet hat. Dennoch wurde mit sehr verdünnten Lösungen auch an den Herzen dieser Tierarten zweifellose Verstärkung der Kontraktionen und mitunter auch Beschleunigung erzielt. An dem offenbar weit widerstandsfähigeren überlebenden Rattenherzen haben neuerdings Fröhlich und Pollak<sup>1)</sup> unter zahlreich variierten Bedingungen abgeschwächter Tätigkeit regelmäßig ausgesprochene Verstärkung und Beschleunigung erhalten.

Zunächst seien die älteren Versuche an Katzen- und Kaninchenherzen besprochen. Winterberg<sup>2)</sup> hat die erste Versuchsreihe am isolierten und nach Langendorff durchbluteten Warmblüterherzen ausgeführt. Doch legt er sich in der Deutung seiner Ergebnisse große Reserve auf, weil seine Versuchsanordnung geringfügige Schwankungen der Durchblutungsbedingungen nicht ausschloß. Seligmann<sup>3)</sup> hat diese Versuche Winterbergs mit verbesserter Methodik wiederholt. Er arbeitete entweder bei gleichbleibender oder bei langsam abnehmender Durchblutung des Herzens. Durch eine solche allmähliche Abnahme des Durchflusses konnte zwar eine Verbesserung der Herzleistung verdeckt werden, aber eine von der Campherzufuhr unabhängige Verbesserung war unter diesen Versuchsbedingungen ausgeschlossen. Dadurch erhalten die wenigen positiven Ergebnisse, die Seligmann erlangte, einige Beweiskraft. Sie zeigen, daß eine günstige Beeinflussung der Herztätigkeit durch Campher stattfinden kann. Aber nur 5 von 21 Versuchen ergaben eine deutliche Vergrößerung der Herzkontraktionen und manchmal auch eine Zunahme der Pulsfrequenz; in 5 Versuchen war die angewandte Dosis wirkungslos, in 11 anderen führte sie zur Verkleinerung der Kontraktionen. Dabei fiel die sehr verschiedene Reaktion der einzelnen Herzen dem Campher gegenüber auf. Viel geringerer Zusatz von Campherkochsalzlösung zur Blutmischung zeigte manchmal schon Verschlechterung, während die zehnfache Konzentration in anderen Versuchen wirkungslos blieb oder in wieder anderen Fällen die Herztätigkeit verbessern konnte. Schlecht schlagende Herzen wurden durch den Campher eher günstig beeinflusst als gutschlagende.

Ganz analoge Ergebnisse wie Seligmann erhielt neuerdings van Egmond<sup>4)</sup> an im normalen Rhythmus oder in Kammerautomatie schlagenden überlebenden Kaninchenherzen. Bei völlig konstantem Durchblutungsdruck und konstanter

<sup>1)</sup> A. Fröhlich u. Pollak, Archiv f. experim. Pathol. u. Pharmakol. **86**, 104 (1920).

<sup>2)</sup> Winterberg, Archiv f. d. ges. Physiol. **94**, 455 (1903).

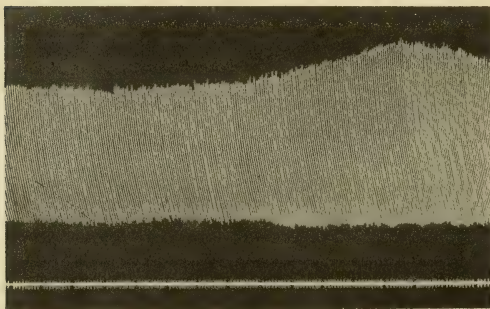
<sup>3)</sup> Seligmann, Archiv f. experim. Pathol. u. Pharmakol. **52**, 333 (1905).

<sup>4)</sup> van Egmond, Archiv f. d. ges. Physiol. **180**, 149 (1920).

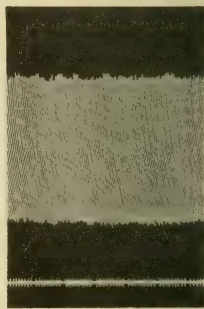
Temperatur sah er in der Hälfte der angestellten Versuche (10 Versuche) sehr deutliche Vergrößerung der Kammerkontraktionen nach Campher eintreten. Einmal nahm auch die Frequenz bedeutend zu. Diese Kurve sei hier wiedergegeben.

Es ist bemerkenswert, daß diese günstigen Herzwirkungen bei Anwendung einer ungemein großen Verdünnung des Camphers von 1 : 35 Millionen Ringer-Lockelösung erzielt wurden (0,01 ccm 0,142proz. Lösung von Japancampher in Ringer auf 500 Ringer).

Zeigten somit auch einwandfreie Versuche eine Verbesserung des Pulsvolumens, so steht der bindenden Schlußfolgerung einer direkten positiv-chronotropen und positiv-inotropen Wirkung doch noch ein Bedenken gegenüber. Die Beschäftigung mit den Ernährungsbedingungen des überlebenden Warmblüterherzens hat seine enorme Empfindlichkeit gegen selbst sehr geringfügige Ver-



8a.



8b.

Abb. 8. Vergrößerung der Kammerkontraktionen des überlebenden Kaninchenherzens durch Campher.

Kaninchenherz. Langendorffs Versuchsanordnung nach Gottlieb-Magnus. Durchströmung mit Locke-Ringerscher Flüssigkeit. Temperatur 38° C. Druck 60 mm Hg. Völliger Herzblock durch Berührung mit Kupfer. Frequenz der Kammer: 78 pro Minute. Nur die Kammerkontraktionen sind wiedergegeben. Zeit in Sekunden. — Abb. 8a: Campherlösung 1 : 3 500 000 strömt zu. Die Kammerkontraktionen nehmen enorm an Größe zu: Die Frequenz steigt von 78 auf 114 Schläge pro Minute. — Abb. 8b: 60 Sekunden später. Die Kammerkontraktionen haben zwar an Größe abgenommen, aber sind noch immer deutlich größer als vor der Campherwirkung. (Nach van Egmond.)

änderungen der Durchblutung kennen gelehrt. Nun ist durch Winterberg und durch Liebmann festgestellt, daß der Campher verschiedene Gefäßgebiete vom peripheren Angriffspunkt aus erweitert, und Fröhlich und Pollak haben neuerdings die Erweiterung der Kranzgefäße des Rattenherzens durch Campher erwiesen, nachdem schon F. Meyer<sup>1)</sup> — freilich unter nicht ganz klaren Versuchsbedingungen — Zunahme der Geschwindigkeit des Coronarkreislaufs gesehen hatte. Es ist also nicht ausgeschlossen, daß die in der Minderzahl der Fälle von Seligmann beobachtete Verstärkung und Beschleunigung der Kontraktionen die Folge einer Erweiterung der Coronargefäße durch den Campher war, denn eine völlig exakte Messung der Durchflußgeschwindigkeit war nicht vorgenommen worden. Eine Zunahme der Durchblutung mußte besonders an

<sup>1)</sup> F. Meyer, Archiv f. Physiol. 1912, S. 223.



solchen Herzen wirksam sein, die unter ungünstigen Ernährungsbedingungen standen, d. h., vorher schlecht durchblutet waren.

Zusammenfassend läßt sich sagen, daß am normal schlagenden überlebenden Katzen- und Kaninchenherzen zwar häufig eine eindeutige Verstärkung der Kontraktionen nach Campher eintritt, eine positiv-chronotrope Wirkung aber nur ausnahmsweise festgestellt werden konnte. Wie am Froschherzen läßt sich dies dadurch erklären, daß die Reizerzeugung an einem unter optimalen Bedingungen schlagenden Herzen kaum noch weiter anzufachen ist. Auch am Warmblüterherzen läßt sich aber die vermehrte Reizbildung eindeutig nachweisen, wenn man irgendwie geschädigte, „hypodynam“ arbeitende Herzen als Testobjekte benützt.

Ob sich die durch Muscarin hervorgerufene Pulsverlangsamung auch an überlebenden Warmblüterherzen durch Campher aufheben oder verhindern läßt, darüber ist u. W. noch nichts mitgeteilt. Nach Versuchen, die Dr. Ph. Ellinger darüber angestellt hat, mag hier eine Kurve folgen, aus der ersichtlich ist, daß am überlebenden, mit Ringerlösung und Muscarinzusatz durchströmten Kaninchenherzen eine Injektion von 2 mg Campher in 10 ccm Muscarin-Ringerlösung der gleichen Konzentration, die vorher zirkulierte, die durch Muscarin erzeugte Pulsverlangsamung prompt aufhebt. Nach der Deutung der analogen Beobachtung am Froschherzen ist die Gegenwirkung des Camphers gegen das hemmende Vagusgift als der Ausdruck einer Intensitätssteigerung der Reizbildung aufzufassen.

Daß aber auch die im normalen Zustande durch den Vagus leicht hemmbare Reizerzeugung in den Sinusknoten durch den Campher beeinflusst wird, geht aus Beobachtungen von Loewi<sup>1)</sup> hervor. Er fand, daß Campherinjektion am Kaninchen den Erfolg der Vagusreizung vorübergehend herabsetzt. Ganz analog den Beobachtungen am Froschherzen wird also auch das Kaninchenherz der Vagus-hemmung weniger zugänglich, und zwar schon

<sup>1)</sup> Loewi, Archiv f. experim. Pathol. u. Pharmacol. 70, 323 (1912).

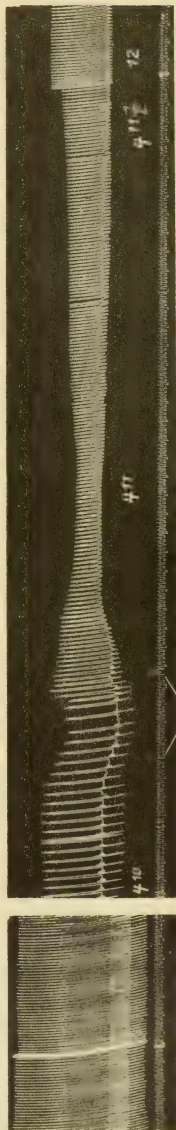


Abb. 9. Überlebendes Kaninchenherz, mit Muscarin in Ringerlösung durchströmt. Durch die Injektion von Campher in der Muscarin-Ringerlösung (1 ccm 2% Campher-Ringer + 9 ccm Muscarin-Ringer inj.) wird die Pulsverlangsamung aufgehoben.

3<sup>30</sup> normal. Nach 9 Minuten Muscarin-Durchleitung. 4<sup>10 1/2</sup> Zusatz von Campher zur Muscarinlösung.

in einem Stadium der Campherwirkung, in welchem Pulsfrequenz und Blutdruck noch völlig unbeeinflusst sind. Nach größeren Camphergaben tritt auch beim Warmblüter starke Pulsverlangsamung auf, die auf Schädigung der Reizleitung und Reizbildung beruht. Wenn dann nach der Beobachtung von Loewi die Vagusreizung völlig versagt, so hängt dies wohl mit der relativen Unabhängigkeit der untergeordneten Kammerautomatie vom Vagus zusammen. Es ist aber auch sehr wohl möglich, daß größere Camphergaben die Vagusendigungen direkt lähmen. Sicher ist dies nach Camphergaben der Fall, die den Blutdruck schon beträchtlich erniedrigen. Es ist deshalb nur erlaubt, die geringere Hemmbarkeit des Vagus auf eine Verstärkung der antagonistischen Reizbildung durch Campher zu beziehen, wenn der Erfolg der Vagusreizung schon herabgesetzt oder aufgehoben ist, ohne daß schon andere Wirkungen auf den Kreislauf hervortreten. Ein Beispiel gibt die folgende Abb. 10. Es soll aber hervorgehoben werden, daß sich eine sichere Entscheidung, ob die Vagusendigungen weniger erregbar geworden sind oder ob eine Übererregung der Reizbildung den Vagusreiz nicht zur Geltung kommen läßt, überhaupt nicht treffen läßt. Doch ist festzustellen, daß sich die Beobachtung über die Abschwächung des Vagus-

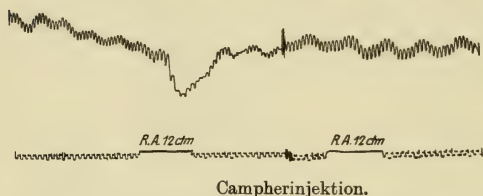


Abb. 10. Blutdruckversuch am Kaninchen. Geringerer Vagus-effekt kurz nach der Injektion gesättigter Campherlösung. Vagus bei gleichem Rollenabstand unwirksam, während Blutdruck und Pulse noch wenig verändert.

effekts durch kleine, der Kreislauf noch nicht schädigende Camphergaben auch mit der Annahme verstärkter Reizbildung vereinigen lassen.

Ungleich schwieriger ist es, an überlebenden Katzen- und Kaninchenherzen die Gegenwirkung des Camphers gegen Lähmungszustände mit Sicherheit zu erweisen. Das liegt zunächst an ihrer ge-

ringen Widerstandsfähigkeit gegenüber der Schädigung durch die lähmenden Gifte und an den individuellen Verschiedenheiten dieser Empfindlichkeit. Die widerstandsfähige Reizbildung des Froschherzens läßt sich leichter für längere Zeit auf ein niedriges Niveau herabdrücken, ohne völlig zu erlöschen; beim überlebenden Warmblüterherzen ist es schwieriger, einen stationären Zustand geschädigter Reizbildung herbeizuführen. Dazu kommt die große Empfindlichkeit des Katzen- und Kaninchenherzens gegen die schädigende Wirkung einer Überdosierung des Camphers auf die Reizbildung. G. Leone<sup>1)</sup> gibt aber an, daß er an isolierten Kaninchenherzen, die mit Chloralhydrat vergiftet waren, Pulsgröße und Pulsfrequenz durch Campher zur Norm zurückzubringen vermochte.

Konstante und eindeutige Resultate erhielten neuerdings Fröhlich und Pollak<sup>2)</sup> am giftresistenten Rattenherzen. Ihre Befunde entsprechen völlig der aus der Analyse der Campherwirkung am Froschherzen abgeleiteten Auffassung. Die überlebenden mit verdünntem, mit Glucose versetztem Blute durchströmten Rattenherzen vertragen Konzentrationen von 1 : 10 000 bis 1 : 1000 Campher in der Nährlösung meist noch gut, nur in Ausnahmefällen wirkte 1 : 10 000 schon schädigend. Die Resistenz ist also eine ungleich größere als die des Katzen- und Kaninchenherzens. Die Wider-

<sup>1)</sup> G. Leone, Arch. de Farmac. speriment. 21, 370; ref. nach Chem. Centralbl. 1916 II, 503.

<sup>2)</sup> Fröhlich u. Pollak, Archiv f. experim. Pathol. u. Pharmakol. 86, 104 (1920).

standsfähigkeit des Rattenherzens ist bei der Durchströmung seiner Coronargefäße mit Campher von ähnlicher Größenordnung wie die des Froschherzens bei der Aufnahme des Giftes von den Spalten seines Hohlraumes oder bei exokardialer Anwendung; deshalb hat sich die Wahl dieses Versuchsobjektes zur Demonstration der günstigen Herzwirkungen des Camphers am Warmblüter als besonders glücklich erwiesen. Fröhlich und Pollack haben die Verbesserung der Herztätigkeit nach ihrer durch sehr verschiedene Schädlichkeiten herbeigeführten Herabsetzung regelmäßig feststellen können, wenn nur die vorhergehende Schädigung nicht allzuweit getrieben war. Sie wandten die Durchströmung mit relativ zu kalter Nährlösung, vorherige Vergiftung der Versuchstiere mit Phosphor, Schädigung des überlebenden Herzens durch Chloroform, durch Yohimbin und durch Digitaliskörper an, um eine ausgeprägt „hypodyname“, aber einer Verbesserung noch zugängliche Herztätigkeit zu erzeugen. Die Hauptwirkung der Campherdurchströmung in allen diesen Fällen war Steigerung der Pulsfrequenz und, falls die Schädigung auch zu Arrhythmie geführt hatte, meist auch „Regularisierung“. Die positiv chronotrope Wirkung kann nicht oder wenigstens nicht allein durch die Abnahme der Erregbarkeit der peripheren Vagusapparate erklärt werden, da sie auch am atropinisierten Herzen eintritt. Sie muß also auf vermehrter Reizbildung beruhen. Wie bei den Froschherzversuchen erörtert wurde, ist es sehr wohl verständlich, daß eine Erregung der Reizbildung weit besser bei herabgesetzter Funktion, also in Lähmungszuständen mit verlangsamer Herzaktion, hervortritt, als an dem in normalem Rhythmus schlagenden Organ. Die Art, wie die Wirkung des Camphers einsetzt, ist für die Steigerung der Reizbildung charakteristisch. Während die Aufhebung eines Erregungszustandes der Vagusendapparate durch Atropin mit einem Schläge eintritt, kommt es nach Campher zur Einschiebung von Extrasystolen, die anfänglich zu Arrhythmie führen, auch wo diese nicht vorher bestanden hat, und der Übergang von Bradykardie zu Tachykardie erfolgt allmählich. Die Pulsfrequenz geht wieder zurück, wenn dann campherfreies Blut durchgeleitet wird, um bei erneuter Campherdurchströmung wieder zuzunehmen. Wie Fröhlich und Pollack<sup>1)</sup> in besonderen Versuchen feststellten, erweitert der Campher am Rattenherzen auch die Coronargefäße. Aber die Verbesserung der Durchblutung geht nicht parallel mit der Zunahme der Herzarbeit, sie setzt meist früher ein und dauert nicht so lange an, als diese. Die günstige Herzwirkung ist also nicht etwa bloß Folge einer besseren Ernährung des Herzens.

Im folgenden seien noch einzelne Belege aus den Versuchsreihen von Fröhlich und Pollack angeführt. Am unvergifteten, aber durch eine Ernährungsflüssigkeit von zu niedriger Temperatur (24°) geschädigten Rattenherzen stieg z. B. die Pulsfrequenz nach 1 : 10 000 Campher von 61 auf 74 in der Minute, Arrhythmie und Inäqualität der Pulse wurden beseitigt. Die Herzen von Ratten, die vorher subakut mit Phosphor vergiftet waren, schlugen auch bei optimaler Temperatur mit Normalblutmischung sehr langsam und arrhythmisch, besserten sich aber unter Campherzufuhr, wurden unter Normalblut wieder schlechter usw. Ein besonders schlagender Fall von Campherwirkung am Herzen eines phosphorvergifteten Tieres, das während des Versuches durch Versagen der Wärmvorrichtung nur noch Blutmischung von Zimmertemperatur erhielt, aber nach Durchleitung gleichfalls kalter Blutmischung mit Campherzusatz sogleich frequenter schlug, sei in der Kurve wiedergegeben.

Die antagonistischen Chloroform-Campherversuche am Rattenherzen fielen ganz analog den Chloralhydrat-Campherversuchen Boehmes am Froschherzen aus. Bei dauernder Durchströmung mit 0,2—1,0 Vol.-% Chloroform in der Blutmischung kamen die Herzen bald zum diastolischen Stillstand oder schlugen verlangsamt und mit wesentlich verkleinerten Pulshöhen. Nach Zusatz von 1 : 10 000 bis 1 : 3000 Campher kam es trotz

<sup>1)</sup> Fröhlich u. Pollack, Archiv f. experim. Pathol. u. Pharmakol. **86**, 127 (1920).



fortdauernder Einwirkung der gleichen Chloroformkonzentration zur Erholung, es schoben sich Extrasystolen ein und die Pulse wurden allmählich frequenter und höher. Waren die Herzen mit Campher vorbehandelt worden, so waren sie gegen die gleiche Chloroformkonzentration, die vorher zum Herzstillstand geführt hatte, viel weniger empfindlich. Derartige Schutzwirkung des Camphers gegen lähmende Gifte konnte mehrfach beobachtet werden.

Die große Resistenz des Rattenherzens gegen Digitaliskörper ermöglichte es weiter, durch diese Gifte ein langdauerndes Stadium bradykardischer und arrhythmischer Tätigkeit zur Prüfung der Campherwirkung bei verlangsamter Reizerzeugung im Herzen zu benützen. Nach Campher wurde die Pulsfrequenz durch Einschlebung von Extrasystolen — und zwar auch am atropinisierten Herzen — erheblich rascher, die Pulse wurden eher verkleinert, wahrscheinlich weil der Tonus unter diesen Umständen zunahm. Neben der positiv chronotropen Wirkung trat an digitalisvergifteten Rattenherzen die Regularisierung durch Campher besonders hervor.

Auch am Warmblüterherzen dürfte sich die nachgewiesene Steigerung der Reizbildung auf alle Stätten der Reizerzeugung im Herzen beziehen. Manchmal beginnen die Vorhöfe, wenn sie im Lähmungsstillstand stillgestanden haben,

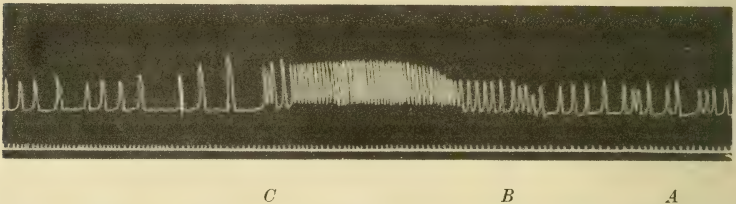


Abb. 11. Überlebendes Rattenherz, geschädigt durch vorherige Phosphorvergiftung des Tieres und durch Durchströmung mit zu niedrig temperiertem Normalblut. Pulsbeschleunigung durch Campher 1 : 10 000 in Ringerlösung gleicher Temperatur. Herz einer Ratte (24 Stunden vorher mit 1,6 mg Phosphor subcutan vergiftet. Geschädigt durch Kurzschluß der Starkstromleitung und durchspült mit Normalblut bei Zimmertemperatur (etwa 20°). Herztätigkeit sehr langsam, arrhythmisch, inäqual (A). Bei B. nach Abfließenlassen des Normalblutes Durchströmung mit — gleichfalls kaltem — Campher-Blutgemisch (1 : 10 000). Von C an wieder Speisung mit kaltem Normalblut. Die Kurve ist von rechts nach links zu lesen. Geschwindigkeit des Trommelumlaufes etwa 75 mm in der Minute. (Nach Fröhlich u. Pollak.)

unter Campherwirkung zu schlagen. Aber auch die nach völligem Herzblock automatisch arbeitenden Kammern zeigen die Frequenzzunahme.

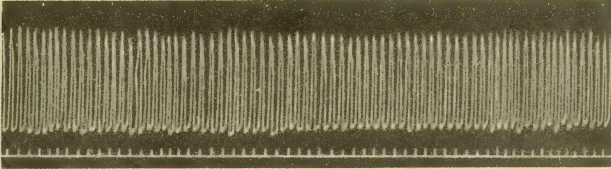
Eine Beeinflussung der Reizerzeugung im Sinusgebiete von überlebenden Katzen- und Kaninchenherzen hat O. Loeb<sup>1)</sup> direkt beobachtet, indem er camphergesättigte physiologische Kochsalzlösung auf die Einmündungsstellen der Vena cava superior und inferior brachte. Während gallensaure Salze oder Chloroform bei der lokalisierten Einwirkung an dieser Stelle ausgesprochene Verlangsamung der Schlagfolge hervorbrachten, erzielte Loeb durch die Campherapplikation deutliche Frequenzzunahme. Leider sind diese nur vorläufig mitgeteilten Versuche Loeb's nicht ausführlicher beschrieben.

Den Einfluß des Camphers auf die von den höheren Zentren der Reizbildung unabhängige Kammerautomatie hat van Egmond<sup>2)</sup> in Versuchen verfolgt, in denen er durch Abklemmen des Hisschen Bündels am Hunde totalen Herzblock hervorgerufen hatte. Er erhielt mit Campher nur inkon-

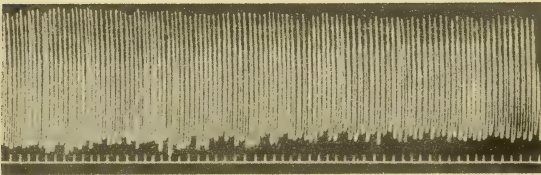
<sup>1)</sup> O. Loeb, Verh. des Deutsch. Kongresses f. innere Medizin. Wiesbaden 1911. S. 334.

<sup>2)</sup> van Egmond, Pflügers Archiv **180**, 149 (1920).

stante Resultate. Die meisten Versuche verliefen negativ. In zwei andern Versuchen war dagegen eine Erregung der Reizerzeugung nachweisbar, in einem Falle sogar in sehr eklatanter Weise, indem es nach etwa 5 mg Campher pro Kilo zu einer Frequenzzunahme der Vorhofpulse von 150 auf 186 und gleichzeitig zu einer sehr beträchtlichen Verstärkung der Vorhof- und auch der Kammerkontraktionen kam. Da in den Versuchen auch eine Erregung des zentralen Nervensystems (Atmung der Hunde) deutlich hervortrat, so erscheint es nicht ganz ausgeschlossen, daß die Frequenzzunahme der Vorhofpulse und die Verstärkung der Herztätigkeit die Folgen einer zentralen Acceleranserregung waren, daß die Wirkung auf die Kammerautomatie also extrakardialen Ursprungs war.



12 a.



12 b.

Abb. 12. Überlebendes Rattenherz. Gegenwirkung von Campherdurchleitung 1 : 10 000 bei Chloroformvergiftung des Herzens.

Kurve 12a. Herz unter der Einwirkung von 0,4 Vol.-% Chloroform. Es ist Verlangsamung der Pulse von 99 pro Minute in der Normalperiode auf 75 pro Minute eingetreten, die Pulsgröße hat von 34 mm in der Normalperiode auf 16 mm abgenommen, während das Blutgemisch mit 0,4 Vol.-% Chloroform durchströmt.

Kurve 12b. Andauernde Durchströmung mit dem gleichen Chloroform-Blutgemisch wie in Kurve 12a, doch unter Hinzufügung von 1 : 10 000 Campher. Kurve 12b zeigt Beschleunigung auf 96 Pulse pro Minute und Vergrößerung auf 21 mm trotz dauernden Zirkulierens der gleichen Chloroformkonzentration. Die Kurve ist von rechts nach links zu lesen. (Nach Fröhlich u. Pollak.)

Eine Verbesserung der Reizleitung vom Vorhof zu den Kammern konnte van Egmond <sup>1)</sup> bei künstlicher Leitungsstörung, die er am überlebenden Kaninchenherzen durch lokale Kupferapplikation an der Stelle des Hischen Bündels erzeugte, nicht nachweisen. Stärkere Konzentrationen, auch schon 1 : 35 000, verschlechterten vielmehr die Leitung und größere Verdünnungen waren unwirksam.

Zusammenfassend läßt sich sagen, daß der günstige Einfluß des Camphers auf die Reizerzeugung nunmehr auch für das Warm-

<sup>1)</sup> van Egmond, Archiv f. d. ges. Physiol. **180**, 149 (1920).

blütherherz einwandfrei erwiesen ist. Damit ist eine gesicherte Grundlage für eine weitere Analyse der therapeutischen Wirkung des Camphers als Herzmittel gewonnen. Wo man eine mangelhafte Reizbildung annehmen kann, wie in der Agonie, bei Herzscheidigungen durch Narkose oder bei gewissen Formen des Kollapses, erscheint der therapeutische Erfolg am Menschen danach verständlich. Für die Verbesserung der Herztätigkeit bei akuter Herzschwäche mit sehr frequenten und kleinen Pulsen betonen Fröhlich und Pollak mit Recht, daß der von ihnen nachgewiesenen Erweiterung der Coronargefäße des Rattenherzens besondere Bedeutung zukommen kann. Durch besondere Versuche<sup>1)</sup> fanden sie die Kombination des Camphers mit Coffein und mit Papaverin an hypodynam arbeitenden Rattenherzen besonders wirksam. Neuerdings wird die Kombination mit Papaverin auch therapeutisch empfohlen<sup>2)</sup>.

### C. Gegenwirkung des Camphers beim Wühlen und Flimmern des Herzens.

Da das Kammerflimmern am Warmblütherzen durch elektrischen Reiz leicht zu erzeugen ist und am überlebenden Organ, nachdem es die Reizung längere Zeit überdauert hat, wieder von normaler Herztätigkeit abgelöst wird und durch den gleichen Reiz von neuem ausgelöst werden kann, so sind Versuche von Interesse, welche die Bereitschaft zu dieser pathologischen Störung vor und während der Campherwirkung vergleichen. In zahlreichen Versuchen von Seligmann<sup>3)</sup> und Gottlieb<sup>4)</sup> am überlebenden Katzenherzen, das sonst nach Reizung mit passenden Induktionsströmen stets in langdauerndes Flimmern verfällt, löste der gleiche Reiz nur noch Flimmern von ganz kurzer Dauer aus, wenn der durchströmenden Blut-Kochsalzmischung vorher Campher zugefügt war, oder das Nachflimmern fehlte oft auch ganz (vgl. Abb. 13). Auch das spontane Flimmern des überlebenden Herzens, das sich bei Katzen und Kaninchen so oft törend einstellt, konnte in den meisten Fällen durch Campher aufgehoben werden. Diesen Erfahrungen am überlebenden Herzen entsprachen Versuche, das lebende Herz durch intravenöse Campherinjektionen gegen den flimmerauslösenden elektrischen Reiz weniger zugänglich zu machen. In der Tat schienen in den Versuchen Gottliebs der Campher den Eintritt dauernden Flimmerns am Hunde zu verhindern, während das Hundeherz sonst nach elektrischer Reizung bis zum Absterben fortzuflimmern pflegt. H. E. Hering<sup>5)</sup> und insbesondere auf Grund eingehender Nachprüfung H. Winterberg<sup>6)</sup> haben diese Beobachtungen aber nicht bestätigen können und ihre Richtigkeit bestritten. Dagegen hat F. Klemperer<sup>7)</sup> in fast allen Versuchen, die er am überlebenden Katzenherzen anstellte, bestätigen können, daß nach Campherzusatz zur Ernährungsflüssigkeit sehr viel stärkere und längere Reizung zur Auslösung des Kammerflimmerns erforderlich war als vorher. Wenn das Herz während der Campherdurchleitung schwer oder gar nicht zum Flimmern zu bringen war, so genügte nach nachfolgender Durchströmung mit campherfreiem Blute wieder die vorherige geringere Reizstärke. Auch eine Versuchs-

<sup>1)</sup> Fröhlich u. Pollak, Archiv f. experim. Pathol. u. Pharmakol. **86**, 127 (1920).

<sup>2)</sup> Boehm, Münch. med. Wochenschr. 1921.

<sup>3)</sup> Seligmann, Archiv f. experim. Pathol. u. Pharmakol. **52**, 333 (1905).

<sup>4)</sup> Gottlieb, Zeitschr. f. experim. Pathol. u. Therap. **2**, 384 (1905).

<sup>5)</sup> H. E. Hering, Zentralbl. f. Physiol. **19**, Nr. 5 (1905).

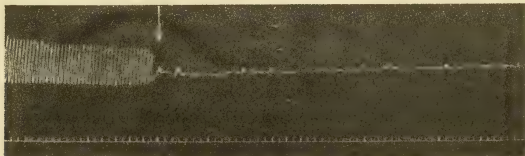
<sup>6)</sup> H. Winterberg, Zeitschr. f. experim. Pathol. u. Therap. **3**, 182 (1906).

<sup>7)</sup> S. Klemperer, Zeitschr. f. experim. Pathol. u. Therap. **4**, 389 (1907).

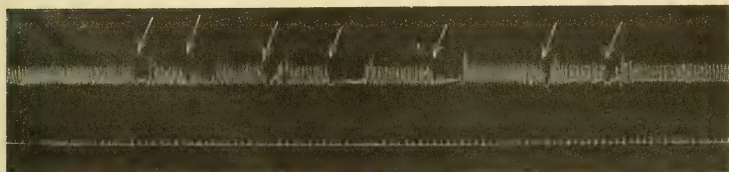


reihe Klempersers an dem im Kreislauf schlagenden Katzenherzen bestätigte die Erfahrungen von Seligmann und Gottlieb, da mit einer Ausnahme durch intravenöse Campher-Kochsalzinjektion deutliche Schutzwirkung gegen das andauernde Flimmern festzustellen war. Seine Versuche am lebenden Hundeherzen waren weniger eindeutig, sprachen aber im selben Sinne.

Sehr überzeugend geht die Gegenwirkung des Camphers gegen die Flimmerbereitschaft der Kammern wiederum aus Versuchen hervor, die Boruttau<sup>1)</sup> im Rahmen einer größeren Untersuchungsreihe über das Kammerflimmern des über-



13 a.



13 b.

Abb. 13. Überlebendes Katzenherz. Gegenwirkung von Campherzusatz zur durchleitenden Blut-Kochsalzmischung gegen die Auslösung von Herzflimmern durch Reizung mit Induktionsströmen gleicher Stärke.

Abb. 13a während Durchströmung mit Normalblut. Bei ↓ elektrischer Reiz, der zu langdauerndem Flimmern führt.

Kurve 13b zeigt dasselbe Herz bei Durchströmung mit Campherblut (25 cem mit Campher gesättigter Blut-Kochsalzmischung zu 250 cem unvergiftetem Blutgemisch). Bei ✓✓ elektrische Reize, die das Herz nicht mehr zu länger dauerndem Flimmern bringen können. (Nach Seligmann.)

lebenden Warmblüterherzens angestellt hat. In diesen Versuchen wurde das Nachflimmern oder auch dauerndes Flimmern an Katzen- und Hundeherzen durch die Applikation eines Wechselstromes von genau bestimmter Frequenz und Intensität in stets gleicher Weise hervorgerufen. Es konnte aber durch Speisung mit campherhaltiger Ringerlösung verhütet, vermindert und, wenn es schon eingetreten war, wieder aufgehoben werden. Die jedesmal gemessene Stromstärke, die bei Speisung mit gewöhnlicher Lockescher Lösung stets längeres Nachflimmern der Kammern erzeugte, ließ das Nachflimmern auch vermissen, wenn kalkfreie Ringerlösung, in der die Kaliumionen das Übergewicht besitzten, durchgeleitet wurde. Diese Analogie der Campherwirkung bei normalem Ionengleichgewicht mit der schon von H. E. Hering<sup>2)</sup> erkannten flimmer-

<sup>1)</sup> Boruttau, Zeitschr. f. experim. Pathol. u. Ther. **20**, 44 (1919).

<sup>2)</sup> H. E. Hering, Zentralbl. f. Physiol. **17**, 1 (1904).

feindlichen Wirkung des Kaliums ist für die Aufklärung ihres Zustandekommens von Interesse, da Kolm und Pick<sup>1)</sup> den Kalisalzen neuerdings die Aufgabe zuschreiben, die führenden Sinuszentren zu erregen, während man ihre die untergeordnete Automatie vermindernde Wirkung seit langem kennt. Auch auf das Wühlen des Froschherzens wirkt Vermehrung der Kaliumionen wie der Campher.

Das Froschherz verfällt auf faradische Reizung nicht in Flimmern, sondern in ein „Wühlen und Wogen“, welches dem Kammerflimmern des Säugetierherzens entspricht. Wie schon F. Klemperer (s. o.) beobachtet hat, kann es durch Aufträufeln von Campher-Ringerlösung behoben werden. Fröhlich und Großmann<sup>2)</sup> haben nach Versuchen von Haberlandt<sup>3)</sup> bestätigt, daß durch Reizung des Atrioventrikulartrichters mit faradischen Strömen von einigen Sekunden Dauer „Wühlen und Wogen“ des Froschherzens entsteht, das die Reizung meist beträchtlich (30 Sekunden und länger) überdauert. Sie konnten zeigen, daß nach intravenöser Injektion von 1 : 1000 Campher in Ringer diese Nachwirkung des Reizes beträchtlich verkürzt wird, z. B. auf 2—3 Sekunden, wenn das Wühlen vor der Campherinjektion die Reizung 25 Sekunden überdauert hatte.

Durch diese neueren Feststellungen am Kalt- und Warmblüterherzen ist die Gegenwirkung des Camphers gegen Flimmern und Wühlen wohl endgültig erwiesen. Doch war es schwierig, diese Eigenschaft des Camphers mit den physiologisch besser aufgeklärten Wirkungen an seinen anderen Angriffspunkten, insbesondere mit der Verbesserung der Reizerzeugung in Zusammenhang zu bringen, da man bis vor kurzem von der Hypothese ausging, das Flimmern als Folge multipler Reizbildung im Herzen anzusehen oder seine Ursache mit Rothberger und Winterberg<sup>4)</sup> in einer Verkürzung des Refraktärstadiums suchte. Wenn man in dem Flimmern oder Wühlen den Ausdruck einer übererregten Reizerzeugung sah, so war es schwer verständlich, daß die gleichen Gaben von Campher, die bei hypodynamen Zuständen des Herzens die Reizbildung steigern, hier deren regellose Übererregung bekämpfen sollten. De Boer<sup>5)</sup> lehnt aber neuerdings die bisherige Auffassung — wenigstens für das Kammerwühlen des Frosches — ab und sieht in dem Phänomen die Folge eines relativen Erschöpfungszustandes der Herzen. Davon ausgehend ist durch die neuesten Untersuchungen von Fröhlich und Großmann<sup>6)</sup> auch die Gegenwirkung des Camphers gegen Flimmern und Wühlen dem Verständnis nähergerückt worden.

Sie bestätigten zunächst die Beobachtung de Boers, daß Froschherzen, die einige Zeit blutleer geschlagen haben, eine besondere Bereitschaft zum Wühlen besitzen, und daß die Kammer solcher Herzen durch einen elektrischen Einzelreiz in der Atrioventrikularfurche regelmäßig in Wühlen versetzt werden kann, wenn der Einzelreiz das Herz unmittelbar nach Ablauf der Refraktärzeit, also zu Beginn der reizbaren Periode trifft. Fröhlich und Großmann wandten galvanische Extrareize an dieser Stelle an blutleer in situ schlagenden Froschherzen an und registrierten das Elektrogramm. Sie erhielten stets Kammerwühlen, wenn der Reiz in eine bestimmte Phase des Elektrogramms,

<sup>1)</sup> Kolm u. Pick, Arch. f. d. ges. Physiol. **185**, 235 (1920).

<sup>2)</sup> Fröhlich u. Großmann, Arch. f. experim. Pathol. u. Pharmakol. **82**, 177 (1917).

<sup>3)</sup> Haberlandt, Zeitschr. f. Biol. **61**, 1 (1915).

<sup>4)</sup> Rothberger u. Winterberg, Zeitschr. f. d. ges. Med. **4** (1914).

<sup>5)</sup> De Boer, Arch. f. d. ges. Physiol. **178**, 1 (1920).

<sup>6)</sup> Fröhlich u. Großmann, Arch. f. experim. Pathol. u. Pharmakol. **89**, 1 (1921).

und zwar in den absteigenden Schenkel der T-Zacke fiel, also unmittelbar nach Beendigung der Refraktärphase. Nach vorheriger Bepinselung der Herzoberfläche mit Campher-Ringerlösung 1 : 800 bis 1 : 1000 versagte aber der gleiche und an gleicher Stelle applizierte galvanische Schließungsreiz, auch wenn er in der sonst günstigsten Phase der Herzrevolution einwirkte, und es trat nunmehr nur eine Extrasystole mit kompensatorischer Pause als Reizerfolg auf. In der Aconitinvergiftung des Herzens, bei der sich vor dem Stillstand ein Stadium überregter und völlig regelloser Tätigkeit beobachten läßt, erhielten Fröhlich und Großmann ganz analoge Elektrogramme wie beim „elektrischen“ Kammerwühlen, und auch hier konnte das Wühlen durch epikardiale Applikation von Campher-Ringer unterbrochen und in regelmäßige Ventrikeltätigkeit übergeführt werden. Für die Deutung des Kammerwühlens und Flimmerns und der Gegenwirkung des Camphers bei diesen Zuständen ist die weitere Feststellung von Fröhlich und Großmann bedeutungsvoll, daß die Empfänglichkeit des blutleeren Herzens für den das Wühlen sonst auslösenden Reiz durch Erwärmung vermindert oder aufgehoben wird. Durch den gleichen galvanischen Extrareiz, der vor der Erwärmung prompt Wühlen erzeugte, konnten die Herzen nach Berieselung ihrer Oberfläche mit Ringerlösung von über 300 C nicht mehr zum Wühlen gebracht werden.

Von der Wärmewirkung wird man zweifellos annehmen müssen, daß sie die Reizerzeugung im Herzen steigert und die Erholung des Stoffwechsels in der Refraktärzeit verkürzt. Für kleine Camphergaben, welche die Tätigkeit des hypodynam schlagenden Herzens begünstigen, haben wir die gleiche Auffassung entwickelt. In der Steigerung der Reizerzeugung sehen wir die wesentlichste Campherwirkung auf das Herz. Mit der Hypothese von de Boer, der das Kammerwühlen auf das Eintreffen eines Extrareizes im Zustande mangelhafter Reparation der Energieausgabe unmittelbar nach Ablauf der Refraktärperiode zurückführt und auf einen ruckweisen und nur partiellen Ablauf der Erregung in einem Erschöpfungszustande des Herzens, würde sich das analoge Verhalten bei Erwärmung und in der Campherwirkung gut vereinigen lassen. Die Wirksamkeit des Camphers gegen Wühlen und Flimmern wäre dann auch eine Folge seiner Grundwirkung: der Verbesserung der Reizerzeugung, die in letzter Linie doch nur auf einem rascheren Ablauf der Reparationsvorgänge in der refraktären Periode beruhen kann.

#### D. Wirkung des Camphers auf die Gefäße.

Die erregende Wirkung des Camphers auf die Vasoconstrictorenzentren des Splanchnicusgebietes konnten Fröhlich und Morita<sup>1)</sup> am Frosch bei direkter Einwirkung von Campherdämpfen auf das bloßgelegte Gehirn und Rückenmark und bei künstlicher Durchströmung der Splanchnicusgefäße erweisen. Der zentrale Angriffspunkt der eintretenden Verengung erhellt aus der sofortigen Aufhebung der Wirkung durch Zerstörung der Zentren.

Es ist von vornherein wahrscheinlich, daß der Campher als Teilerscheinung seiner erregenden Wirkung auf das Zentralnervensystem auch die Erregbarkeit der Gefäßnervenursprünge steigert. Man hat deshalb seit Wiedemann<sup>2)</sup> die anfangs anfallsweise und später andauernde Blutdruckssteigerung, welche nach großen Camphergaben (1,5—2,0 g per Kilo bei Katzen und Kaninchen) gleichzeitig mit dem Auftreten der Krämpfe eintritt, während der Dauer der Krämpfe anhält, dieselben aber auch manchmal überdauert, auf Erregung der

<sup>1)</sup> Fröhlich u. Morita, Arch. f. experim. Pathol. u. Pharmakol. 78, 277 (1915).

<sup>2)</sup> Wiedemann, Arch. f. experim. Pathol. u. Pharmakol. 6, 216 (1877).



Vasomotorenzentren bezogen. Schon kleine Gaben von Campherol (0,01 bis 0,03 g subcutan oder intravenös) wirken nach Pellacani<sup>1)</sup>, größere Gaben von Borneol nach Stockman<sup>2)</sup>, Lapin<sup>3)</sup> im gleichen Sinne. Daß die periodischen Drucksteigerungen nicht eine Folge der Muskelkrämpfe sind, schien dadurch einwandfrei erwiesen zu sein, daß sie auch nach ausreichender Curarisierung zur Beobachtung kommen. Winterberg<sup>4)</sup> hat aber darauf aufmerksam gemacht, daß dieses periodische Ansteigen des Carotisdrucks — und zwar wie er meint stets — auch an curarisierten Tieren von motorischen Reizerscheinungen (Zusammensucken und Erzittern der Tiere, fibrilläre und faszikuläre Muskelbewegungen) begleitet ist, welche die Curarisierung durchbrechen. Nach stärkerer Curarisierung verschwinden sie und mit ihnen zugleich die Drucksteigerungen. Winterberg erklärt diese durch reflektorische Erregung der Gefäßnervenzentren infolge der mit den Muskelzuckungen verbundenen sensiblen Reize. Daß das Gefäßnervenzentrum in der Curarewirkung einer derartigen reflektorischen Erregung besonders zugänglich ist, weiß man seit längerer Zeit, und Winterberg ist geneigt, die Drucksteigerungen mehr als eine sekundäre Folge der Krampfwirkung des Camphers denn als eine direkte Wirkung auf die Gefäßnervenzentren anzusehen. Sowohl Winterberg als nach ihm Seligmann sahen nämlich auch nach vorher schon vollständiger Lähmung der Körpermuskulatur durch Curare solche Blutdruckschwankungen auch ohne Campher auftreten, was auch Tillie nach reinem Curarin beschrieben hat. Nach Tillie<sup>5)</sup> treten insbesondere am Kaninchen plötzliche und sehr bedeutende Drucksteigerungen (30—70 mmg Quecksilber innerhalb weniger Sekunden) auf leichte sensible Reize hin, aber manchmal auch spontan auf. An der Katze hat Tillie ähnliches nicht gesehen. Nach Campher ist an curarisierten Katzen das periodische Ansteigen des Blutdrucks aber ebenso ausgeprägt wie an Kaninchen, und Seligmann sah es auch eintreten, ohne daß sichtbare Bewegungen die Curarisierung durchbrachen.

Wiedemann vermißte in einigen seiner Versuche die Blutdrucksteigerung, wie er glaubte, weil die Vagi in diesen Fällen durchschnitten waren. Wagener<sup>6)</sup> zeigte dagegen, daß die Vagusdurchschneidung weder vor noch nach der Campherinjektion großer Gaben die Blutdrucksteigerung an curarisierten Tieren verhindert.

Es ist wahrscheinlich, daß eine eben zur Unterdrückung aller Muskelbewegungen hinreichende Curarisierung die Erregbarkeit der vasomotorischen Zentren steigert und dadurch ihre Erregung durch den Campher besonders leicht hervortreten läßt. Große Camphergaben erzeugen, wie dies besonders aus Wagners<sup>6)</sup> Versuchen ersichtlich ist, häufig auch eine andauernde Drucksteigerung, die nur zeitweilig von Zuckungen begleitet ist, welche infolge der Erregung motorischer Krampfzentren die Curarisierung durchbrechen. Das Andauernde der Drucksteigerung über die motorischen Reizerscheinungen hinaus und ihr gelegentliches Auftreten ohne solche gibt uns das Recht, krampfmachenden Gaben des Camphers eine erregende Wirkung auf die Gefäßnervenzentren zuzuschreiben. Unter Umständen könnte diese Wirkung auch schon nach kleineren Gaben zur Geltung kommen. Doch fehlt es dafür an vollgültigen Beweisen.

<sup>1)</sup> Pellacani, Arch. f. experim. Pathol. u. Pharmacol. **17**, 369 (1883).

<sup>2)</sup> Stockman, Journ. of Physiol. **9**, 65 (1888).

<sup>3)</sup> Lapin, Inaug.-Diss. Dorpat 1893.

<sup>4)</sup> Winterberg, Arch. f. d. ges. Physiol. **94**, 455 (1903).

<sup>5)</sup> Tillie, Arch. f. experim. Pathol. u. Pharmacol. **27**, 1 (1890).

<sup>6)</sup> Wagener, Inaug.-Diss. Marburg 1889.

Als beweisend werden meist die Versuche von Maki<sup>1)</sup> und Alexander-Lewin<sup>2)</sup> angeführt, in denen der Blutdruck durch vorherige Chloralhydratgaben auf niedrige Werte herabgedrückt war, nach Campherzuführung sich aber deutlich hob. In solchen Versuchen beobachtete Lewin auch ein Wiedererregbarwerden der durch Chloralhydrat geschädigten Gefäßnervenzentren, indem der Erstickungsversuch, der vor der Camphereinwirkung wirkungslos war, nun wieder wirksam wurde und den Blutdruck in die Höhe trieb. Winterberg konnte diesen Versuch aber nicht bestätigen und bestreitet auch die Beweiskraft von Blutdrucksteigerungen chloralvergifteter Tiere, weil auch sonst in der Chloralnarkose — besonders wenn sie rasch herbeigeführt wird — der Blutdruck auffallend rasch wieder ansteigen und eine rasche Erholung der vasomotorischen Erregbarkeit vorkommen könne.

Übrigens ist die Drucksteigerung am chloralvergifteten Tier nicht ohne weiteres als ein Beweis für eine vasomotorische Wirksamkeit des Camphers anzusehen, denn der Blutdruck könnte ebenso durch Steigerung der Herzarbeit als durch eine Gegenwirkung des Camphers gegen die vasomotorische Lähmung gebessert werden. Nur wenn man die Angabe Wiedemanns berücksichtigt, daß der Blutdruck nach Rückenmarksdurchschneidung durch Campher nicht gesteigert wird und die Versuche Winterbergs, nach denen dasselbe auch für den Kreislauf nach Ausschaltung der vasomotorischen Hauptzentren durch Unterbindung der vier Hirnarterien gilt, läßt sich die Drucksteigerung bei erhaltenen, aber durch Chloral gelähmten Zentren in diesem Sinne verwerten.

Die Schlußfolgerungen werden dadurch ungemein erschwert, daß wir durch die Feststellungen Winterbergs wissen, daß der Campher auch Gefäßerweiterung, und zwar durch direkte Wirkung auf die Gefäßwände, hervorruft. Eine solche Gefäßerweiterung kann eine verstärkte vasomotorische Innervation in ihrem Effekte auf den Blutdruck kompensieren und gänzlich verdecken. Nach kleinen Camphergaben scheint die Gefäßerweiterung zu überwiegen und demgemäß tritt gewöhnlich Blutdrucksenkung ein, der allerdings manchmal, aber keineswegs immer, eine kurzdauernde Drucksteigerung vorausgeht. Das Sinken des Blutdrucks tritt auch nach Ausschaltung der medullären und spinalen Gefäßzentren auf und ist daher peripher bedingt. Winterberg hat durch Bestimmung der Ausflußgeschwindigkeit aus den Venen verschiedener Gefäßgebiete festgestellt, daß die Erweiterung vornehmlich die Gefäßgebiete der Vena jugularis und femoralis betrifft, weit weniger die Gefäßgebiete der inneren Organe. Liebmann<sup>3)</sup> hat neuerdings gezeigt, daß auch eine Erweiterung der Lungengefäße nach Campher eintritt. Die Plethysmographie der Lunge nach der Methode von Cloetta ließ nach Campherinjektion meist ein Steigen und dauerndes Verbleiben der plethysmographischen Kurven über dem früheren Niveau erkennen — also eine Zunahme der Blutfüllung der Lungen. Durch gleichzeitige Registrierung der Kammerdruckkurven des rechten Ventrikels konnte Liebmann eine Zunahme des Pulsvolumens des rechten Herzens als Ursache ausschließen, denn die Kammerdruckkurven sanken fast immer nach der Campherinjektion ab. Da keinerlei Zeichen einer Stauung im linken Vorhof bestanden und Winterberg überdies ein Gleichbleiben des Drucks im linken Vorhof in der Campherwirkung nachgewiesen hat, so schließt Liebmann auf eine Erweiterung der Lungenstrombahn durch Campher.

Auch auf die Coronargefäße wirkt der Campher erweiternd. In einem Versuche F. Meyers<sup>4)</sup>, in dem die Ausflußmenge aus den Coronarvenen des Hundes gemessen wurde, nahm diese deutlich zu. Da Meyer in diesem Versuche aber auch eine erhebliche Blut-

<sup>1)</sup> Maki, Inaug.-Diss. Straßburg 1884.

<sup>2)</sup> Alexander-Lewin, Arch. f. experim. Pathol. u. Pharmakol. 27, 226 (1890).

<sup>3)</sup> Liebmann, Arch. f. experim. Pathol. u. Pharmakol. 68, 59 (1912).

<sup>4)</sup> F. Meyer, Arch. f. Physiol. 1912, S. 222.

drucksteigerung beobachtete, so bleibt es zweifelhaft, ob es sich um eine passive, durch die Drucksteigerung bedingte oder um eine direkte Wirkung auf den Coronarkreislauf gehandelt hat. Am überlebenden Rattenherzen ist die Erweiterung der Kranzgefäße dagegen durch Fröhlich und Pollak (s. o.) einwandfrei erwiesen.

Unter solchen Umständen ist es begreiflich, daß eine zentrale Erregung der Vasomotoren durch periphere Gefäßerweiterung verdeckt werden könnte. Die Versuche, die Erregung der Vasomotorenzentren durch Campher durch seine Gegenwirkung in der Chloralnarkose zu erweisen, haben dementsprechend sehr inkonstante Resultate ergeben. Seligmann fand nur in einem Teile seiner Versuche Steigerung des Blutdrucks nach Campher und auch der Lewinsche Erstickungsversuch verlief stets negativ. Wenn also eine erregende Wirkung des Camphers auf das Vasomotorenzentrum nicht sicher nachzuweisen ist, so darf doch aus den negativen Ergebnissen nicht zuviel gefolgert werden, weil ihnen erstlich auch positive Versuche gegenüberstehen — z. B. auch einige wenige Versuche Päßlers<sup>1)</sup> an mit Pneumokokken infizierten Tieren — dann aber auch, weil Winterberg durch gehirnwärts gerichtete Injektion kleiner Camphergaben in die Carotis gezeigt hat, daß der Campher die vasomotorischen Zentren tatsächlich erregen und Blutdrucksteigerung erzeugen kann, wenn er das Nervensystem früher erreicht, als er seine erweiternde Wirkung von peripherem Angriffspunkte aus geltend machen kann.

Da die am stärksten innervierten Gefäße des Splanchnicusgebiets der peripheren Gefäßwirkung des Camphers am wenigsten unterliegen, so könnte der günstige Effekt des Camphers in pathologischen Zuständen in einer Veränderung der Blutverteilung gesucht werden, indem seine zentrale Wirkung auf die Vasomotion das Blut aus den erschlafften Darmgefäßen verdrängen und in die schwächer innervierten und durch den Campher direkt erweiterten Gefäßgebiete der Körperperipherie des Nervensystems und des Herzens umlagern könnte, ohne daß sich dabei der allgemeine Blutdruck wesentlich zu ändern braucht.

#### E. Wirkung des Camphers auf den Gesamtkreislauf.

Die vielfachen Widersprüche in den Beobachtungen über die Blutdruckwirkung des Camphers, die wir hervorheben mußten, erklären sich zum Teil auch aus der sehr verschiedenen Art der Zuführung und Dosierung in den einzelnen Versuchsreihen. Dazu kommt, daß auch die individuellen Verschiedenheiten der Empfindlichkeit diesem Mittel gegenüber besonders ausgeprägt zu sein scheinen.

Die Wirkung großer Gaben bei intravenöser Injektion — allerdings nicht von gelöstem, sondern nur sehr fein verteiltem Campher — beschreibt Schmiedeberg<sup>2)</sup> wie folgt:

„Da indifferente Emulsionen namentlich an Hunden bei der Einspritzung in das Blut keinen merklichen Einfluß auf den Blutdruck und die Kreislaufverhältnisse haben, so läßt sich der Campher bei Blutdruckversuchen auch in dieser Form anwenden. Unmittelbar nach Einspritzung von 0,08—0,10 g Campher in das Blut von Hunden sinkt der Blutdruck stark, die Pulsfrequenz ist verlangsamt und die Pulserhebungen werden größer. Diese Veränderungen des Blutdrucks und der Pulse stimmen vollkommen mit der Hemmungswirkung überein, wie sie durch Vagusreizung oder Muscarin hervorgebracht wird. Aber eine Erregung der nervösen Teile der Hemmungsvorrichtungen ist dabei aus-

<sup>1)</sup> Päßler, Deutsches Arch. f. klin. Med. 64, 715 (1899).

<sup>2)</sup> Schmiedeberg, Grundriß der Pharmakologie, 7. Aufl. 1913, S. 292.



geschlossen, weil jene Veränderungen der Blutdruckkurve auch nach der Lähmung dieser Vorrichtung durch Atropin zustande kommen. — Anscheinend besteht die Wirkung in einer Abschwächung des systolischen Effekts der Herztätigkeit. Doch ist diese Wirkung eine ganz vorübergehende. Schon nach 2—3 Minuten erhebt sich der Blutdruck wieder und übersteigt andauernd den Ausgangsdruck um ein Beträchtliches. Man kann solche Einspritzungen mehrere Male wiederholen, und jedesmal erfolgt eine Senkung und gleich darauf eine Erhebung des Blutdrucks. Erst sehr große Gaben schädigen das Herz dauernd, ohne es zu lähmen.“

Schmiedeberg deutet sowohl die primäre Blutdrucksenkung als das nachfolgende Ansteigen des Drucks ausschließlich als Herzwirkung: Nach einer anfänglichen, durch die hohe Konzentration des im Blute zirkulierenden Camphers erklärlichen Abschwächung der systolischen Kontraktionen, gewinnt die diastolische Erschlaffung des Herzens „durch eine besondere Art der Hemmung“ das relative Übergewicht über die systolische Zusammenziehung. Diese Deutung führt Schmiedeberg zur Schlußfolgerung, daß auch kleine Gaben eine Vergrößerung des Pulsvolumens herbeiführen „infolge der gleichzeitigen Verstärkung der systolischen Leistungsfähigkeit und der diastolischen Erschlaffung des Herzmuskels“.

Dieser Auffassung, nach der sich auch am Gesamtkreislauf normaler höherer Versuchstiere Verbesserung der Contractilität des Herzens und Vergrößerung des Pulsvolumens nachweisen lassen, haben insbesondere Winterberg und Liebmann widersprochen. Winterberg <sup>1)</sup> stützte sich dabei zunächst auf die schon erörterten negativen Ergebnisse seiner Versuche an überlebenden Katzen- und Kaninchenherzen. Seither ist aber erwiesen, daß sich nach vorheriger Schädigung und insbesondere am widerstandsfähigen Rattenherzen auch am überlebenden Organ einwandfrei Verbesserung der Tätigkeit erzielen läßt. Weiterhin hat Winterberg am lebenden normalen Versuchstier auch nach der Methode von Waller-Basch die Herzarbeit durch den Vergleich des Druckablaufes im linken Vorhof und in der Aorta zu bestimmen versucht. Er beobachtete fast niemals eine Änderung des Verhältnisses der beiden Druckwerte, die auf Verbesserung der Herzarbeit hätte schließen lassen. Auch die Registrierung der Bewegungen der vier Herzabteilungen ergab keinerlei Anhaltspunkte für die Annahme einer Verstärkung durch kleine Camphergaben am gesunden Versuchstier. Endlich prüfte Winterberg in einer weiteren Versuchsreihe an dem nach Bock-Hering reduzierten Herzlungenkreislauf, ob das von den Veränderungen des großen Kreislaufes unabhängig gemachte Herz nach Campher höhere Druckwerte erzeugt. Er konnte keine Drucksteigerung nachweisen. Das gleiche geht aus einer Notiz über analoge Versuche W. Heubners <sup>2)</sup> hervor. Auch Gottlieb <sup>3)</sup> vermißte bei der gleichen Versuchsanordnung eine Verbesserung des Pulsvolumens durch Campher; nur in einem vereinzelt gebliebenen Versuche sah er nach einem plötzlichen Stillstand des Herzens eine auffallende Wiederbelebung sich an die Injektion wäßriger Campherlösung anschließen und bezog diesen Erfolg auf die Erregung der nach Überanstrengung des Herzens in diesem Falle versagenden Reiz-erzeugung; da es sich um einen einzigen Versuch handelt und eine nähere Analyse unterbleiben mußte, kann das Resultat nicht weiter verwertet werden.

<sup>1)</sup> Winterberg, Archiv f. d. ges. Physiol. **94**, 455 (1903).

<sup>2)</sup> Bei Happich, Münch. med. Wochenschr. 1912, S. 641.

<sup>3)</sup> Gottlieb, Verh. des deutschen Kongresses für innere Medizin 1901.

Da die Lungengefäße nach den oben erwähnten Versuchen von Liebmann durch Campher besonders ausgiebig erweitert werden, so ist es sehr wohl verständlich, daß bei diesen Versuchen im Herz-Lungenkreislauf auch die Verbesserung einer geschädigten Herztätigkeit nicht zur Geltung kommen konnte, weil die gleichzeitige Erweiterung der Strombahn durch Campher eine Vergrößerung des Pulsvolumens verdecken mußte.

Die Wirkung kleiner intravenös beigebrachter Camphergaben auf den Aortendruck normaler Versuchstiere prüfte Liebmann<sup>1)</sup>. Er injizierte 5 bis 10 ccm gesättigter Campherkochsalzlösung — also im Gegensatz zu Schmiedeberg höchstens 10—20 mg Campher — mehrmals hintereinander an curarisierten Hunden, Katzen und Kaninchen. In der überwiegenden Mehrzahl der Fälle erhielt Liebmann eine länger andauernde Senkung des Carotidrucks im Anschluß an jede Injektion. Hie und da ging derselben eine nur wenige Sekunden dauernde Steigerung voran, die Liebmann auf eine vorübergehende Erregung des Vasomotorenzentrums bezieht. Häufig blieb der Carotidruck auch unverändert. Nur selten — 3 mal unter 79 Injektionen — kam es zu einer dauernden Steigerung des Blutdrucks, die von krampfartigen Bewegungen des schwach curarisierten Tieres begleitet war. Nur in einem Versuche, und zwar bei stark erniedrigtem Blutdruck und geschwächter Herztätigkeit nach langer Versuchsdauer, ließ die gleichzeitig registrierte Ventrikelkurve eine Verstärkung der Herzaktion als Ursache einer deutlichen Blutdrucksteigerung erkennen.

Die Resultate Liebmanns stimmen mit den älteren Versuchen Winterbergs<sup>2)</sup> überein, die gleichfalls meist mit kleinen Camphergaben mittels intravenöser Injektion camphergesättigten Blutes angestellt sind. Doch verwandte Winterberg auch wässrig-alkoholische Lösungen intravenös und prüfte auch die Wirkungen subcutan injizierten Campheröls und der Zuführung von Campheremulsion in den Magen. Nach größeren intravenösen Gaben oder nach der langsamen Resorption von 1,5—2,0 g Campher von anderen Applikationsstellen aus erhielt Winterberg periodische von Krämpfen begleitete Drucksteigerungen. Nur selten sah er die Erhöhung des Drucks die Krämpfe überdauern. Er führt die inkonstanten Drucksteigerungen, die nur nach unzureichender Curarisierung zustande kommen sollen, ausschließlich auf eine Erregung der vasomotorischen Zentren zurück und mißt ihnen eine nur geringe Bedeutung im Gesamtbilde der Kreislaufwirkung zu. Als die konstanteste Wirkung kleiner und mittlerer Gaben beschrieb Winterberg Druckabfall und führte ihn auf die Gefäßerweiterung zurück, die wir schon geschildert haben. Da Winterberg bei der Anwendung der verschiedenen Methoden direkter Herzbeobachtung zwar keine Verbesserung, aber auch erst durch sehr große Gaben Schädigung der Herzarbeit beobachtete, so schließt er eine Herzwirkung als Ursache der Blutdrucksenkung aus. Mit dieser Schlußfolgerung Winterbergs stimmen Resultate überein, die Liebmann bei der Registrierung des Kammerdrucks im rechten Ventrikel von Hunden erhielt. Er sah nur dreimal unter 39 Injektionen ein rasch vorübergehendes Ansteigen und nur einmal eine dauernde Steigerung des Kammerdrucks eintreten. Meist nahmen die Kammerdruckkurven ab, infolge des verminderten Widerstands in den Lungengefäßen und des verringerten Blutzustroms aus dem Körperkreislauf, der sich durch die periphere Gefäßerweiterung erklärt.

<sup>1)</sup> Liebmann, Arch. f. experim. Pathol. u. Pharmacol. 68, 59 (1912).

<sup>2)</sup> a. a. O.

Daß der Campher den normalen Aortendruck in der Regel nicht zu steigern vermag, erscheint durchaus verständlich, wenn man seine Hauptwirkung in der Verbesserung einer geschädigten Reizerzeugung im Herzen, nicht aber in einer positiv-inotropen Beeinflussung der normalen Herzkontraktion sieht.

Daß allerdings der Campher unter besonderen Umständen eine Verbesserung der Herzarbeit herbeiführen kann, geht auch aus einer vereinzelten Beobachtung Winterbergs hervor. In einem seiner Versuche steigerten schon kleine Gaben den Carotidruck eines Hundes, bei dem gleichzeitig der Druck im linken Vorhof gemessen wurde; große Gaben führten zu einer bedeutenden Steigerung des arteriellen Drucks und gleichzeitig zu einem Absinken des Vorhofdrucks, woraus man auf eine Verbesserung der Förderung des linken Herzens schließen muß. Man wird auch in diesem Falle annehmen dürfen, daß es sich um die Verbesserung einer vorher geschädigten Herztätigkeit gehandelt hat.

Da in der Chloralhydratvergiftung die Lähmung der Gefäßinnervation der Lähmung der Reizerzeugung im Herzen weit vorausgeht, so hat man bei nicht allzu weit getriebener Chloralvergiftung am Blutdruck nur die Folgen der Gefäßlähmung, aber nur unmittelbar vor dem Tode der Versuchstiere ein Versagen der Reizbildung zu erwarten. Deshalb erscheint es nach dem hier vertretenen Standpunkt sehr begreiflich, daß man in den oben angeführten Versuchsreihen an chloralvergifteten Tieren nur selten eine Blutdrucksteigerung durch Campher erzielen konnte.

Anders scheint sich die Phosphorvergiftung zu verhalten. Hier steht die Herzschädigung im Vordergrund. Dementsprechend erhielt Isaak<sup>1)</sup> an vorher mit Phosphor vergifteten Kaninchen, deren Blutdruck schon gelitten hatte, durch intravenöse Injektion mit Campher gesättigter Ringerlösung erhebliche Blutdrucksteigerung, ganz wie Fröhlich und Pollak an den überlebenden Herzen mit Phosphor vergifteter Ratten Verbesserung der Tätigkeit erhielten.

Die Beobachtungen am Kreislauf der höheren Tiere lassen sich demnach wie folgt zusammenfassen:

Blutdrucksteigerung am normalen Tier wurde bisher nur nach krampfmachenden Gaben einwandfrei beobachtet. Sie ist an curarisierten Tieren meist von Bewegungen begleitet, welche infolge der zentralen Erregung durch den Campher die Curarisierung durchbrechen. Dadurch erscheint eine Erregung der vasomotorischen Zentren oder wenigstens ihre gesteigerte Erregbarkeit in der Campherwirkung erwiesen. Es ist möglich, daß diese Einwirkung des Mittels auf die vasomotorischen Zentren in pathologischen Zuständen stärker ausgeprägt ist.

Daß daneben noch eine günstige Veränderung der Herzmechanik (Vergrößerung des Pulsvolumens) nach Campher eintritt, läßt sich aus den bisherigen Versuchen am Blutdruck normaler Versuchstiere nicht mit Sicherheit ableiten. Doch ergeben die Nachwirkung großer Camphergaben am Hunde und mehr zufällige Befunde verschiedener Beobachter auch nach mittleren und kleinen Gaben im Blutdruckversuche Anhaltspunkte dafür, daß insbesondere das vorher geschädigte Herz durch Campher günstig beeinflusst werden kann. War es schon durch die Analogie mit den Beobachtungen am Froschherzen wahrscheinlich, daß der Campher auch an höheren Tieren die Reizerzeugung im Herzen zu steigern vermag, so ist dies neuerdings durch Versuche an überlebenden Rattenherzen sicher erwiesen. Es ist anzunehmen, daß einer solchen Erregung der Reizbildung unter pathologischen Bedingungen der

<sup>1)</sup> Isaak, Arch. f. d. ges. Physiol. **153**, 491 (1916).



Herztätigkeit eine weit größere Bedeutung zukommt als in der Norm, solange die Reizbildung ihrem Optimum nahesteht.

Als primäre Wirkung großer intravenös zugeführter Camphergaben und als ein die vorübergehende Blutdrucksteigerung überdauernder Erfolg mittlerer Gaben und allmählicher Resorption des Camphers beobachtet man Blutdrucksenkung. Sie ist durch eine peripher angreifende Erweiterung der Gefäße bedingt, welche nach kleinen und mittleren Gaben vornehmlich die Gefäße des Hautmuskelgebietes betrifft. Auch die Lungengefäße werden durch Campher, und zwar auch schon durch kleine Gaben, erweitert. Die Gefäße der Bauchorgane sind dagegen sehr viel widerstandsfähiger gegen die Wirkung des Camphers auf die Gefäßwand. Unter dem Einfluß einer vasomotorischen Erregung durch den Campher könnte es daher zu einer Verengung der vasomotorisch am stärksten beeinflussbaren Splanchnicusgefäße und gleichzeitig unter dem Einfluß seiner peripheren Gefäßwirkung zu einer Erweiterung der anderen Gefäßgebiete kommen und dadurch zu einer der pathologischen Blutverteilung im Kollaps entgegenwirkenden Umlagerung des Blutes aus den Gefäßgebieten des Körperinneren in die der Haut, des Nervensystems und des Herzens.

# Die Gruppe der organischen Farbstoffe.

Von

H. Fühner-Leipzig.

Mit 2 Tafeln.

## A. Allgemeiner Teil.

Die organischen Farbstoffe<sup>1)</sup>, auch die natürlich vorkommenden wie Hämatoxylin, Carmin und Indigo, sind sämtlich Derivate des Benzols, also aromatische Verbindungen, und werden, entsprechend dem Ausgangsmaterial der künstlichen Farbstoffe, unter dem Begriff „Teerfarbstoffe“ zusammengefaßt.

Eine genauere pharmakologische Analyse der Wirkungen dieser Farbstoffe existiert nur in wenigen Fällen. Ihr aromatischer Grundcharakter, der sich in Erregung und Lähmung der motorischen Funktionsgebiete des Mittelhirns und des verlängerten Markes äußert, tritt an vielen giftigen Farbstoffen zutage. Auch die ausgeprägte allgemeine Protoplasmagiftwirkung, welche manche Farbstoffe als Antiseptica brauchbar erscheinen läßt, hängt wohl mit der aromatischen Natur der Substanzen zusammen.

<sup>1)</sup> Als Literatur über die organischen Farbstoffe sei empfohlen: G. Schultz, Farbstofftabellen. 5. Aufl. Berlin 1914. — G. v. Georgievics und E. Grandmougin, Lehrbuch der Farbenchemie. 4. Aufl. Leipzig u. Wien 1913. — R. Nietzki, Chemie der organischen Farbstoffe. 5. Aufl. Berlin 1906. — H. Rupe, Chemie der natürlichen Farbstoffe. Braunschweig 1900. — P. Brigl, Die chemische Erforschung der Naturfarbstoffe. Braunschweig 1921. — Für Histologen: A. Pappenheim, Grundriß der Farbechemie. Berlin 1901. — L. Michaelis, Einführung in die Farbstoffchemie. Berlin 1902. — Über die vieluntersuchte Adsorption organischer Farbstoffe durch Kohle u. a. vgl. L. Michaelis u. P. Rona, Bioch. Zeitschr. **97**, 57 (1919).

Häufig zitiert im Text sind die folgenden Publikationen:

A. Beckh, Über die antibakteriellen Wirkungen einiger Anilinfarbstoffe. Diss. Erlangen 1889.

P. Cazeneuve, La coloration des vins. Paris 1886.

G. W. Chlopin, Die Teerfarbstoffe. Jurjew 1903. (Russisch.)

Ph. Eisenberg, Über die Wirkung von Farbstoffen auf Bakterien. Zentralbl. f. Bakteriöl. **71**, 420 (1913).

E. Overton, Studien über die Aufnahme der Anilinfarben durch die lebende Zelle. Jahrbücher f. wissensch. Botanik **34**, 669 (1900).

W. Pfeffer, Über die Aufnahme von Anilinfarben in lebende Zellen. Untersuchungen a. d. botan. Institut zu Tübingen **2**, 179 (1886/88).

P. Römer, H. Gebb u. W. Löhlein, Experimentelle und klinische Untersuchungen über die hemmende und abtötende Wirkung von Anilinfarben auf augenpathogene Keime. Archiv f. Ophthalmol. **87**, 1 (1914).

J. Stilling, Anilinfarbstoffe als Antiseptica. Straßburg 1890.

H. v. Tappeiner u. A. Jodlbauer, Die sensibilisierende Wirkung fluorescierender Substanzen. Leipzig 1907.

Th. Weyl, Die Teerfarben. Berlin 1889.

Die Teerfarbstoffe besitzen pharmakologische Bedeutung in verschiedener Hinsicht: Als ätiotrope Arzneimittel dienen sie der Bekämpfung von Bakterien- und Protozoeninfektionen. Die Giftigkeit zahlreicher künstlicher Farbstoffe ist bei ihrer vielseitigen Verwendung im täglichen Leben von toxiologischer Wichtigkeit. Die Eigenfarbe macht es in vielen Fällen möglich, ihre Aufnahme- und Ausscheidungswege im Organismus sichtbar darzustellen. Bei wenig giftigen Farben können oft derartige Mengen in den lebenden Körper eingeführt werden, daß „vitale Färbung“ in einzelnen Teilen zustande kommt. Bei im Körper beständigen Farben läßt sich dabei die Verteilung in ihm und seinen Organen bequem verfolgen; bei unbeständigen Farbstoffen, welche im Organismus oxydiert oder reduziert werden, können dagegen Aufschlüsse über „Sauerstoff-“ und „Wasserstofforte“ desselben erhalten werden. Manche Farbstoffe dienen endlich als Indikatoren, um Stellen saurer oder alkalischer Reaktion im Tierkörper festzustellen. Auf diese mannigfaltige Bedeutung der Farbstoffe soll hier erst zusammenfassend eingegangen werden.

Farbstoffe standen als Heilmittel schon lange im Gebrauch. So namentlich der Indigo und die alizarinhaltige Krappwurzel. Doch neben diesen natürlichen, heute therapeutisch obsoleten Farbstoffen haben in neuerer und neuester Zeit eine ganze Reihe künstlicher Farbstoffe Eingang in den Arzneischatz gefunden. Wieder verlassen ist die Pikrinsäure als Wurmmittel, das Fuchsin als Mittel gegen Albuminurien, während das Phenolphthalein mit seiner abführenden Wirkung sich wohl eine bleibende Stelle als Arzneimittel erobert hat. Wichtiger aber ist die Verwendung der Farbstoffe als antiparasitäre Mittel.

Die erste, hierher gehörige Beobachtung machte R. Koch, welcher beim Malachitgrün stark antiseptische Wirkung fand. Nach Behrings<sup>1)</sup> Prüfungen an Milzbrandbakterien ist die entwicklungshemmende Wirkung der Farbstoffe Methylviolett, Malachitgrün, Cyanin und Safranin eine stärkere als die der Quecksilbersalze. Zu therapeutischem Gebrauch als antiseptische Mittel wurden von dem Augenarzt Stilling<sup>2)</sup> Methylviolett und Auramin unter dem Namen „Pyoktanin“ empfohlen. Fast gleichzeitig mit Stilling prüften Penzoldt<sup>3)</sup> und Beckh<sup>4)</sup> eine Reihe Teerfarbstoffe in ihrer Wirkung auf Bakterien. Die Empfehlung Stillings brachte zahlreiche Nachprüfungen. Unbestreitbar erscheint heute die stark antiseptische Wirkung namentlich der Triphenylmethanfarbstoffe, unter denen sie am meisten beim Methylviolett ausgeprägt ist. Das blaue Pyoktanin (Methylviolett) ist jetzt zwar in der menschlichen Therapie wenig mehr im Gebrauch, dagegen noch in ausgedehntem Maße in der Tierheilkunde, wie eine Zusammenstellung von Frommherz<sup>5)</sup> zeigt. Im Jahre 1914 wurden Mischungen von Farbstoffen in ihrer Wirkung auf augenpathogene Keime von Römer, Gebb und Löhlein<sup>6)</sup> untersucht und therapeutisch empfohlen. Von weiteren Untersuchungen über die antiseptische Wirkung von Farbstoffen seien noch diejenigen von Boer<sup>7)</sup>,

<sup>1)</sup> E. Behring, Deutsche med. Wochenschr. 1889, S. 887; Zeitschr. f. Hyg. 7, 171 (1889).

<sup>2)</sup> J. Stilling, Anilinfarbstoffe als Antiseptica. Straßburg 1890.

<sup>3)</sup> F. Penzoldt, Archiv f. experim. Pathol. u. Pharmakol. 26, 310 (1890).

<sup>4)</sup> A. Beckh, Über die antibakteriellen Wirkungen einiger Anilinfarbstoffe. Diss. Erlangen 1889.

<sup>5)</sup> E. Frommherz, Die Wirkungsweise des Pyoktaninum coeruleum. Vet.-med. Diss. Stuttgart 1912.

<sup>6)</sup> P. Römer, H. Gebb u. W. Löhlein, Archiv f. Ophthalmol. 87, 1 (1914).

<sup>7)</sup> O. Boer, Zeitschr. f. Hyg. 9, 479 (1890).



Churchman<sup>1)</sup>, Noguchi<sup>2)</sup>, Kriegler<sup>3)</sup>, Isabolinsky<sup>4)</sup>, Uhlenhuth<sup>5)</sup> und Eisenberg<sup>6)</sup> und die zahlreichen neueren Prüfungen an Akridinderivaten (Trypaflavin, Rivanol, Flavacid) hier genannt. Eisenberg rechnet die Farbstoffe zu den „halbspezifischen Desinfektionsmitteln“ im Sinne Bechholds: sie gehören zu denjenigen Antiseptics, welche die Entwicklung der Bakterien stark hemmen, aber verhältnismäßig schwach abtötende Wirkung besitzen.

Leichter als Bakterien werden Protozoen<sup>7)</sup> durch Farbstoffe abgetötet. Am wirksamsten sind auch hier wieder die Triphenylmethanfarbstoffe, und so wurden Vertreter dieser Gruppe, neben dem zuerst von Ehrlich<sup>8)</sup> gegen Malaria empfohlenen Thiazinfarbstoff Methylenblau, gegen Protozoenerkrankungen in erster Linie versucht. Fuchsin und Methylviolet wurden von Weber und Krause<sup>9)</sup>, Parafuchsin (Tryparosan) von Ehrlich und seinen Schülern<sup>10)</sup>, Malachitgrün und Brillantgrün von Wendelstadt<sup>11)</sup> an trypanosomeninfizierten Tieren geprüft und in die Therapie eingeführt. Doch die genannten basischen Farbstoffe sind allgemeine Protoplasmagifte und schädigen in den therapeutisch nötigen Dosen auch den Warmblüterorganismus. Weniger giftig sind dagegen die zuerst von Ehrlich<sup>12)</sup> angewandten sauren Azofarbstoffe, welche neben geringer organotroper stark parasitotrope Wirkung besitzen und entsprechend Protozoeninfektionen günstig beeinflussen. Das erste therapeutisch gebrauchte Produkt war das Trypanrot Ehrlichs. Neben diesem erwies sich vor allem das von Nicolle und Mesnil<sup>13)</sup> an Tieren untersuchte Trypanblau als brauchbar. Zu den Safraninen gehört das von Brieger und Krause<sup>14)</sup> empfohlene Trypo(a)safrol, zu den Acridinen das von Mannaberg<sup>15)</sup> an Malariakranken geprüfte Phosphin und das anfänglich von Ehrlich und Benda<sup>16)</sup> gegen Trypanosomenkrankungen versuchte Trypaflavin. Von Ehrlichs Schüler Gonder<sup>17)</sup> wurden außerdem noch Pyronin und Oxazin in gleicher Richtung verwandt.

An sich wenig giftige fluoreszierende Farbstoffe, wie das Eosin, können nach den Untersuchungen von Tappeiner und Jodlbauer<sup>18)</sup> im Lichte außerordentlich wirksam werden und sowohl Bakterien, Hefen und Protozoen, wie auch Fermente in ihrer Wirkung hemmen. Straub<sup>19)</sup> zeigte, daß bei diesen „photodynamischen“ Wirkungen der Sauerstoff, welcher durch fluo-

<sup>1)</sup> J. W. Churchman, Journ. of experim. Med. **16**, 221 (1912); **18**, 187 (1913).

<sup>2)</sup> H. Noguchi, Journ. of experim. Med. **10**, 30 (1908).

<sup>3)</sup> S. G. Kriegler, Zentralbl. f. Bakt. u. Parasitenk. **59**, 481 (1911).

<sup>4)</sup> M. Isabolinsky u. L. Smoljan, Zentralbl. f. Bakt. u. Parasitenk. **73**, 413 (1914).

<sup>5)</sup> P. Uhlenhuth u. Th. Messerschmidt, D. med. Wochenschr. 1920, S. 1293.

<sup>6)</sup> Ph. Eisenberg, Zentralbl. f. Bakt. u. Parasitenk. **71**, 420 (1913).

<sup>7)</sup> Vgl. über die Wirkung von Farbstoffen gegen Trypanosomeninfektionen die Zusammenstellung von H. Weber, Zeitschr. f. experim. Pathol. u. Ther. **4**, 605 (1907).

<sup>8)</sup> P. Ehrlich u. P. Guttman, Berliner klin. Wochenschr. 1891, S. 953.

<sup>9)</sup> Dr. Weber u. M. Krause, Berliner klin. Wochenschr. 1907, S. 192.

<sup>10)</sup> W. Roehl, Zeitschr. f. Immunitätsf. **1**, 70 (1908/09). — L. H. Marks, Ibid. **2**, 350 (1909).

<sup>11)</sup> H. Wendelstadt u. T. Fellmer, Zeitschr. f. Hyg. **52**, 263 (1906).

<sup>12)</sup> P. Ehrlich u. K. Shiga, Berliner klin. Wochenschr. 1904, S. 329.

<sup>13)</sup> M. Nicolle et F. Mesnil, Annales de l'Inst. Pasteur **20**, 417 u. 513 (1906).

<sup>14)</sup> L. Brieger u. M. Krause, Berliner klin. Wochenschr. 1912, S. 60 u. 1453.

<sup>15)</sup> J. Mannaberg, Deutsches Archiv f. klin. Med. **59**, 185 (1897).

<sup>16)</sup> Vgl. P. Ehrlich, Festschrift. Jena 1914. S. 442.

<sup>17)</sup> R. Gonder, Zeitschr. f. Immunitätsf. **15**, 257 (1912).

<sup>18)</sup> H. v. Tappeiner u. A. Jodlbauer, Die sensibilisierende Wirkung fluoreszierender Substanzen. Leipzig 1907. — H. v. Tappeiner, Ergebnisse der Physiologie **8**, 698 (1909). — Vgl. hierzu: L. Pincussen, ebenda **19**, 237 (1921).

<sup>19)</sup> W. Straub, Archiv f. experim. Pathol. u. Pharmakol. **51**, 383 (1904).

rescierende Substanzen im Lichte aktiviert wird (Peroxydbildung), eine entscheidende Rolle spielt.

An dieser Stelle ist auch zu erwähnen, daß die Wirkungsintensität von Farbstoffen, parallel ihrer Färbekraft<sup>1)</sup>, nach Versuchen von Prowazek<sup>2)</sup> an Protozoen, von Traube<sup>3)</sup> an Kaulquappen, bei basischen Produkten durch Alkalizusatz, bei sauren durch Säurezusatz gesteigert wird. Über den Synergismus von Farbstoffen mit Metallsalzen und andern Substanzen, wobei weitgehende Wirkungspotenzierungen eintreten können, liegen Untersuchungen von Laveran<sup>4)</sup>, Ehrlich<sup>5)</sup>, Wassermann<sup>6)</sup>, Hausmann und Kolmer<sup>7)</sup>, Szücs und Kisch<sup>8)</sup>, Endler<sup>9)</sup>, v. Linden<sup>10)</sup>, Fühner<sup>11)</sup>, Sellei<sup>12)</sup>, Woker<sup>13)</sup>, Edelman und v. Müller-Deham<sup>14)</sup>, Hassencamp<sup>15)</sup> u. a. vor.

Auch an höheren Tieren besitzen viele organische Farbstoffe ausgesprochene Giftwirkungen<sup>16)</sup>. Allgemein erweisen sich dabei die basischen Farbstoffe bedeutend wirksamer als die aus ihnen durch Behandlung mit rauchender Schwefelsäure zu erhaltenden Sulfosäuren und andere saure Farbstoffe. Im speziellen Teil des Kapitels finden sich die künstlichen Farbstoffe in sechs Gruppen eingereiht. Unter allen diesen Farbstoffgruppen gibt es giftige Farben<sup>17)</sup>, und zwar kann das oft sehr große und kompliziert gebaute Farbstoffmolekül an sich giftig sein; vielfach kommen aber auch giftige Verunreinigungen in den Farbstoffen vor. Ein technisch häufig verwandter Zusatz zu basischen Farbstoffen ist z. B. das Chlorzink. Von manchen Farbbasen werden durch Verwendung z. B. von Oxalsäure giftige Salze hergestellt. Auch von ihrer Darstellung her können den Farben noch giftige Bestandteile (Anilin, Diphenylamin) anhaften. Bis gegen das Jahr 1875 spielte das Arsen als Verunreinigung von Anilinfarben, namentlich des Fuchsins, eine große Rolle<sup>18)</sup>. Arsensäure diente früher bei der Fuchsingewinnung als Oxydationsmittel für Anilin und Toluidin. Später wurde sie nach einem Patente der Höchster Farbwerke durch Nitrobenzol und Eisenchlorür ersetzt.

<sup>1)</sup> Vgl. hierzu: C. Mathews, Amer. Journ. of Physiol. **1**, 445 (1898). — M. Heidenhain, Archiv f. d. ges. Physiol. **96**, 440 (1903). — A. Bethe, Beiträge z. chem. Physiol. u. Pathol. **6**, 403 (1905).

<sup>2)</sup> S. von Prowazek, Archiv f. Protistenkunde **18**, 238 (1910). — Derselbe, Einführung in die Physiologie der Einzelligen (Protozoen). Leipzig und Berlin 1910, S. 130.

<sup>3)</sup> J. Traube, Biochem. Zeitschr. **42**, 496 (1912).

<sup>4)</sup> A. Laveran, Compt. rend. de l'Acad. des Sc. **104**, 1081 (1905). — Compt. rend. de la Soc. de Biol. **59**, 76 (1905).

<sup>5)</sup> P. Ehrlich, Berl. klin. Wochenschr. 1907, S. 344. — Derselbe, Beiträge z. experim. Pathol. u. Chemotherapie. Leipzig 1909. S. 111.

<sup>6)</sup> A. v. Wassermann u. D. v. Hansemann, Berl. klin. Wochenschr. 1912, S. 4. — Ferner: B. Hahn u. E. Kostenbader, Zeitschr. f. Chemotherapie **2**, 71 (1914). — Fr. Keysser, ibid. **2**, 1888 (1914).

<sup>7)</sup> W. Hausmann u. W. Kolmer, Biochem. Zeitschr. **15**, 12 (1909).

<sup>8)</sup> J. Szücs u. B. Kisch, Zeitschr. f. Biol. **58**, 558 (1912).

<sup>9)</sup> J. Endler, Biochem. Zeitschr. **42**, 440 (1912); **45**, 359 (1912).

<sup>10)</sup> v. Linden, Münch. med. Wochenschr. 1912, S. 2560; 1914, S. 586.

<sup>11)</sup> H. Fühner, Archiv f. experim. Pathol. u. Pharmakol. **69**, 29 (1912).

<sup>12)</sup> J. Sellei, Biochem. Zeitschr. **49**, 466 (1913).

<sup>13)</sup> G. Woker, Zeitschr. f. allgem. Physiol. **15**, 49 (1913).

<sup>14)</sup> A. Edelman u. A. v. Müller-Deham, Deutsche med. Wochenschr. 1913, S. 2292.

<sup>15)</sup> L. Hassencamp, Untersuchungen über die kombinierte Wirkung von Metallsalzen und Farbstoffen. Diss. Freiburg i. B. 1914.

<sup>16)</sup> Vgl. Th. Weyl, Die Teerfarben. Berlin 1889. — K. B. Lehmann, Methoden der praktischen Hyg. 2. Aufl. Wiesbaden 1901. S. 632. — Th. Weyl, Handb. d. Hygiene. 2. Aufl. Leipzig 1912. Bd. **3**, S. 246.

<sup>17)</sup> Vgl. Th. Weyl, Berl. klin. Wochenschr. 1911, S. 626.

<sup>18)</sup> Vgl. E. Hofmann u. E. Ludwig, Med. Jahrbücher **4**, 501 (1877). — Ferner Dr. Grandhomme, Die Fabriken d. Akt.-Ges. Farbwerke vorm. Meister, Lucius & Brüning zu Höchst a. M. 4. Aufl. Frankfurt a. M. 1896. S. 20.

Tabelle I.

Nr.	Bezeichnung der Gruppen	Giftig	Verdächtig	Ungiftig
1	Nitroso- und Nitrofarbstoffe (S. 1214)	Pikrinsäure (Wy.) Viktoriaorange (Wy.) Martiusgelb (C. L., Wy.) Aurantia (Wy., Chl.)	Solidgrün (Wy.) Naphtholgrün (Wy.)	Naphtholgelb S (C. L.) Brillantgelb (Wy.)
2	Azofarbstoffe (S. 1221)	Anilingelb (Wy.) Buttergelb (Chl.) Orange III (Methylorange) (Chl.)	Bismarckbraun (Wy.) Echtbraun G (Wy.) Chrysoidin (Wy.) Azarin S (Wy.) Orange II (Mandarin) (Wy., Chl.) Orange IV (Diphenylaminorange) (Wy.) Orange T (Chl.) Metanilgelb (Wy.) Benzopurpurin (Chl.) Naphtholschwarz (Wy.)	Chrysamin (Wy.) Echtgelb R (C. L.) Orange I (Tropäolin 000) (C. L.) Orange G u. N (Chl.) Sudan I (Wy.) Kongorot (Wy.) Ponceau (C. L., Wy., Chl.) Echtrot B (C. L.) Echtrot (C. L.) Amarant (C. L.) Azoblau S (Wy.) Wollschwarz (Wy.)
3	Di- und Triphenylmethanfarbstoffe (S. 1237)	Auramin (Chl.) Aurin (Corallin) (Chl.) Brillantgrün (Chl.) Methylviolett (Sa.) Gentianaviolett (Sa.)	Cerise DN (Chl.) Jodgrün (Chl.) Säuregrün (Chl.) Bayrischblau (Chl.) Wasserblau (Sa.) Spritblau (Gentianablau) (Sa.)	Fuchsin (C. L.) Fuchsin S (C. L.) Säureviolett (Sa.) Alkaliblau (Sa.) Anilingrün (Chl.)
4	Xanthonfarbstoffe (Phthaleine) (S. 1250)	—	Erythrosin (Chl., Ro.) Rhodamin (Chl.)	Fluorescein (Ro.) Eosin (Ro.) Cyanosin (Phloxin) (Chl.) Coerulein (Chl.)
5	Chinolin-, Acridin- und Anthrachinonfarbstoffe (S. 1257) Anilinschwarzgruppe	Chromogen I (Chl.) Ursol D (Chl.) <sup>1)</sup>	Chinolingelb (Chl.) Chrysanilin (Chl.) Benzoflavin (Chl.)	—
6	Chinonimidfarbstoffe (S. 1266)	Methylenblau (C. L., Sa.) Neublau (Echtblau) (Chl., Sa.) Gallocyanin (Sa.) Indulin [Sa. <sup>2)</sup> ]	Indophenol (Sa.) Safranin (Wy.) Methylengrün (Chl.) Primulin (Chl.)	Magdalarot (Chl.) Indulin [C. L. <sup>2)</sup> ]
7	Natürliche Farbstoffe (S. 1285)	—	—	Indigocarmin (Sa.)

<sup>1)</sup> Ursol D bewirkt nach Chlopin (S. 215) bei wiederholtem Aufpinseln seiner Lösung auf die menschliche Haut Rötung derselben. Das Produkt ist identisch mit p-Phenylendiamin. Durch Oxydationsmittel entstehen daraus dem Anilinschwarz verwandte Farbstoffe. — Über gewerbliche Schädigung bei der Ursolfärberei vgl. H. Curschmann, Münch. med. Wochenschr. 1921, S. 195.

<sup>2)</sup> Die Induline stellen eine ganze Farbstoffklasse dar. Ein stark giftiges Produkt hatte Santori, ein ungiftiges Cazeneuve in Händen.



In der umstehenden Tabelle sind die Resultate verschiedener Autoren aus Versuchen an Hunden, welche unter ähnlichen Bedingungen angestellt wurden, wiedergegeben. Die Tabelle gibt zugleich eine Übersicht der in diesem Kapitel durchgeführten Gruppeneinteilung der Farbstoffe. Als „giftig“ werden in der Tabelle solche Farbstoffe bezeichnet, die mittelgroße Hunde in einmaliger oder wiederholter Dose von 1—3 g per os im Verlauf von einem oder mehreren Tagen töten; als „verdächtig“ Farbstoffe, welche nur subcutan die Versuchstiere töten, per os aber in den genannten Mengen nicht, oder auch Produkte, welche in den geprüften Mengen nur Albuminurie, Erbrechen, Durchfall usw. hervorrufen. Die als „ungiftig“ bezeichneten Farbstoffe besitzen unter den genannten Bedingungen keine ausgesprochene Giftwirkung für Hunde. Die Angaben der Tabelle sind Arbeiten von Cazeneuve und Lépiné [C. L.<sup>1)</sup>], Weyl [Wy.<sup>2)</sup>], Santori [Sa.<sup>3)</sup>], Chlopin [Chl.<sup>4)</sup>] und Rost [Ro.<sup>5)</sup>] entnommen. Noch von vielen andern im speziellen Teile erwähnten Farbstoffen ist näheres über ihr Verhalten im Tierkörper bekannt. Nur fehlen darüber den obigen entsprechende Angaben über die Schädlichkeit für Hunde.

Versuche an Kaninchen mit einer Anzahl Anilinfarben hat z. B. Gautrelet<sup>6)</sup> und schon vor ihm Grandhomme<sup>7)</sup> angestellt. Letzterer geht auch auf die wichtige Frage der Schädlichkeit von Anilinfarben für den Menschen ein. Auf die Giftigkeit der Ausgangsprodukte der Farben, also Schädigungen, welche sich bei der fabrikmäßigen Herstellung der Farbstoffe ergeben, kann hier nicht eingegangen werden. An dieser Stelle können lediglich Wirkungen der fertigen Farben berücksichtigt werden, die zum Teil im Fabrikbetriebe, zum Teil bei Verwendung gefärbter Gegenstände (Tragen von Kleidern) beobachtet worden sind. Die Literatur hierüber ist nicht umfangreich. Bei weitem die größte Anzahl der täglich technisch gebrauchten Farben ist praktisch ungiftig. Ehemals gebrauchte, als giftig erkannte Farben sind wieder verlassen und durch ungiftige ersetzt worden. Als Farbstoff besonders für Leder wurde früher ein Aurantia genanntes Nitroprodukt benutzt, welches nach Gnehm<sup>8)</sup> Hautausschläge bei manchen Menschen erzeugt. Nach Blaschkos<sup>9)</sup> Beobachtungen an Arbeitern von Farbenfabriken können Chrysoidin, Malachitgrün und Bismarckbraun als fertige Farben starke Dermatitis mit erythematösem Charakter verursachen. Zu diesen Farben mit hautreizender Wirkung kommen nach Focke<sup>10)</sup> noch Buttergelb, nach Chlopin Auramin und Ursol D (p-Phenylendiamin). (Vgl. hierzu S. 1203, Anmerkung 1.) Einige weitere Ekzeme hervorrufende Farbstoffe hat Sachs<sup>11)</sup> angegeben.

Von Rehn<sup>12)</sup> ist das Fuchsin und seine Darstellung beschuldigt worden, bei Arbeitern Veranlassung zur Entstehung von Blasentumoren gegeben zu

<sup>1)</sup> P. Cazeneuve, *La coloration des vins*. Paris 1886.

<sup>2)</sup> Th. Weyl, *Die Teerfarben*. Berlin 1889.

<sup>3)</sup> S. Santori, *Moleschotts Unters. z. Naturlehre* **15**, 39 (1895).

<sup>4)</sup> G. W. Chlopin, *Die Teerfarbstoffe*. Jurjew 1903. (Russisch.)

<sup>5)</sup> E. Rost, *Arbeiten a. d. Kais. Gesundheitsamt* **40**, 186 (1912).

<sup>6)</sup> J. Gautrelet, *Compt. rend. de la Soc. de Biol.* **62**, 94 (1907).

<sup>7)</sup> Dr. Grandhomme, *Die Fabriken der A.-G. Farbwerke vorm. Meister, Lucius & Brüning zu Höchst a. M.* 4. Aufl. Frankfurt a. M. 1896.

<sup>8)</sup> R. Gnehm, *Berichte d. Deutsch. chem. Gesellsch.* **9**, 1557 (1876).

<sup>9)</sup> A. Blaschko, *Deutsche med. Wochenschr.* 1891, S. 1265. — Th. Weyl, *Handb. d. Arbeiterkrankheiten*. Leipzig 1908. S. 765.

<sup>10)</sup> Dr. Focke, *D. Vierteljahrsschr. f. öffentl. Gesundheitspflege* **30**, 727 (1898).

<sup>11)</sup> O. Sachs, *Wien. klin. Wochenschr.* 1911, S. 1551. — 1917, S. 1013.

<sup>12)</sup> L. Rehn, *Münch. med. Wochenschr.* 1895, S. 481. — *Archiv f. klin. Chir.* **50**, 588 (1895).

haben, eine Behauptung, welcher Grandhomme<sup>1)</sup> widerspricht. Neuerdings werden von Leuenberger<sup>2)</sup> Safranin, Kongorot und Benzopurpurin als tumorerregend angesprochen. Für in dieser Richtung wirksam hält der Autor alle hydroxylierten aromatischen Amidverbindungen. Nach Nassauer<sup>3)</sup> werden Blasenkarzinome bei Anilinfarbenarbeitern nicht durch die fertigen Farbstoffe, sondern nur durch die Ausgangsmaterialien, in erster Linie das Anilin, vielleicht auch das Benzidin, hervorgerufen. Diese Tatsachen erinnern an die interessanten Beobachtungen von Fischer<sup>4)</sup>, daß Scharlachfarbstoffe (Sudan IV) und chemisch verwandte Körper Epithelwucherungen erzeugen, welche indes niemals malignen Charakter annehmen — eine Wirkung, die heute zur raschen Epithelisierung von Hautdefekten nutzbar gemacht wird.

Lokale Reizwirkungen bei subcutaner Injektion der Lösungen zeigen viele Anilinfarben. Reizend und entzündungserregend wirken auch eine große Anzahl bei Berührung mit der empfindlichen Augenschleimhaut. Nach klinischen Beobachtungen am Menschen und Versuchen am Kaninchenaugen von Gräflin<sup>5)</sup>, Kuwahara<sup>6)</sup> und Vogt<sup>7)</sup> kommen hier als schädlich namentlich die als Protoplasmagifte schon erwähnten Triphenylmethanfarbstoffe in Betracht und unter diesen Krystallviolett, Auramin, Malachitgrün, Viktoria-blau, also dieselben Produkte, welche ihrer bactericiden Wirkung wegen am Auge Verwendung finden. Daneben seien als schädlich für das Auge noch Safranin, Methylenblau und Rhodamin B genannt, welche alle basische Farbstoffe darstellen, während alle sauren Farbstoffe, mit Einschluß der Phthaleine (z. B. Eosin), nach Vogt unwirksam sind.

Die Beeinflussung der peptischen und tryptischen Verdauung in vitro durch eine größere Anzahl von Farbstoffen haben Weber<sup>8)</sup>, Simons<sup>9)</sup>, Houghton<sup>10)</sup> und Meyer<sup>11)</sup> untersucht. Ähnliche Versuche hat später auf Veranlassung von Chlopin in Dorpat Winogradow<sup>12)</sup> angestellt und hemmende Wirkung schon durch kleine Farbmengen gefunden.

Die grundlegenden Untersuchungen von Pfeffer<sup>13)</sup> über die Aufnahme von Anilinfarben in lebende Zellen und die hieran anknüpfenden Studien von Overton<sup>14)</sup> haben die hohe Bedeutung der Farbstoffe für die Erforschung der Zellpermeabilität dargetan. Pfeffer prüfte an Wasserpflanzen, in erster Linie Grünalgen, die Aufnahme, Speicherung, Ausscheidung und Giftwirkung von Methylenblau, Methylviolett, Cyanin, Bismarckbraun,

<sup>1)</sup> Dr. Grandhomme, l. c. S. 23.

<sup>2)</sup> S. G. Leuenberger, Beiträge z. klin. Chir. **80**, 267 (1912). — Vgl. auch O. Leichtenstern, Deutsche med. Wochenschr. 1898, S. 709. — R. Schedler, Zur Kasuistik der Blasen-tumoren bei Farbarbeitern. Dissert. Basel 1905.

<sup>3)</sup> M. Nassauer, Über bösartige Blasengeschwülste bei Arbeitern der organisch-chemischen Großindustrie. Dissert. Frankfurt 1919.

<sup>4)</sup> B. Fischer, Münch. med. Wochenschr. 1906, S. 2041.

<sup>5)</sup> A. Gräflin, Zeitschr. f. Augenheilk. **10**, 193 (1903).

<sup>6)</sup> Y. Kuwahara, Archiv f. Augenheilk. **49**, 157 (1904).

<sup>7)</sup> A. Vogt, Zeitschr. f. Augenheilk. **13**, 117 u. 226 (1905).

<sup>8)</sup> H. A. Weber, Journ. Amer. Chem. Soc. **18**, 1092; zitiert nach Malys Jahresber. d. Tierchemie **26**, 385 (1896).

<sup>9)</sup> Fr. D. Simons, Journ. Amer. Chem. Soc. **19**, 744; zitiert nach Malys Jahresber. d. Tierchemie **27**, 371 (1897).

<sup>10)</sup> H. W. Houghton, Journ. Amer. Chem. Soc. **27**, 1351 (1907).

<sup>11)</sup> G. M. Meyer, Journ. Amer. Chem. Soc. **29**, 892 (1909).

<sup>12)</sup> A. I. Winogradow, Zeitschr. f. Unters. d. Nahrungs- u. Genußm. **6**, 589 (1903).

<sup>13)</sup> W. Pfeffer, Untersuch. a. d. Botan. Institut zu Tübingen **2**, 179 (1886/88).

<sup>14)</sup> E. Overton, Jahrb. f. wissenschaftl. Botanik **34**, 669 (1900).

Fuchsin, Safranin, Tropäolin, Methylorange und einigen andern Farbstoffen. Pikrinsäure, Malachitgrün, Methylgrün, Neutralrot und Kongorot wurden in ihrer Giftigkeit, namentlich für den Zellkern von Spirogyren, von Loew<sup>1)</sup> untersucht. Overton stellte seine Versuche hauptsächlich an Wurzelhaaren von Hydrocharis — einer Wasserpflanze — und an Kaulquappen an. In diesen ergab sich, daß die meisten basischen Farbstoffe leicht, die geprüften sauren dagegen nicht oder nur langsam in die lebenden Zellen eindringen. Die folgende Tabelle enthält eine Übersicht der Overtonschen Resultate.

Tabelle II.

	Gruppe	Schnell aufnehmbar	Nicht aufnehmbar
1	Azofarbstoffe	Bismarckbraun (Vesuvium), Chrysoidin, Orange (Tropäolin, Methylorange) (langsam)	Ponceau R, Bordeauxrot, Sudan IV (Biebricher Scharlach), Kongorot
2	Di- und Triphenylmethanfarbstoffe	Auramin, Malachitgrün, Fuchsin (Rosanilinsalze), Methylviolett (Dahlia, Gentianaviolett), Methylgrün, Jodgrün, Anilinblau (spritlöslich)	Säuregrün, Säurefuchsin, Säureviolett, Anilinblau (wasserlöslich)
3	Phthaleine	Rhodamin (langsam)	Eosin
4	Acridinfarbstoffe	Chrysanilin	—
5	Chinonimidfarbstoffe	Thionin, Methylenblau, Toluidinblau, Methylengrün, Neutralrot (Toluylenrot), Safranin, Nigrosin (spritlöslich), Indulin (spritlöslich)	Nigrosin (wasserlöslich), Indulin (wasserlöslich)
6	Natürliche Farbstoffe	—	Carmin, Indigocarmin

Die Farbstoffe, welche leicht in die lebenden Zellen eindringen, werden auch leicht durch Lipide gelöst oder gespeichert, woraus Overton den Schluß zieht, daß die osmotischen Eigenschaften der Zellmembranen von ihrem Lecithin- und Cholesteringehalt abhängig sind.

Die Arbeiten Overtons und seine hier geäußerten Ansichten haben eine große Anzahl ähnlicher Untersuchungen<sup>2)</sup> veranlaßt. Hierbei fanden Ruhland<sup>3)</sup>, Küster<sup>4)</sup> u. a., daß es auch saure Farbstoffe gibt, welche lipoidlöslich sind, wie Aurantia und Echtrot A, aber in die lebende Pflanzen- und Tierzelle nicht eindringen und daß auch umgekehrt z. B. die quartäre Ammoniumbase Methylgrün, obwohl lipoidunlöslich, doch leicht und schnell in die Zelle eindringt. Die Overtonsche Lipoidhypothese muß darum nach

<sup>1)</sup> O. Loew, Bioch. Zeitschr. **74**, 384 (1916).

<sup>2)</sup> Z. B. an Echinodermeneiern: A. Fischel, Anatom. Hefte **11**, 461 (1899). — J. Runnström, Arkiv för Zoologi **7**, Nr. 13 (1911). — An Amphibienlarven: A. Fischel, Anatom. Hefte **16**, 415 (1901). — J. Szűcs, Sitzungsber. d. K. Akad. d. Wissensch. in Wien, Math.-naturw. Kl. **119**, Abt. I, Juli 1910.

<sup>3)</sup> W. Ruhland, Jahrb. f. wissensch. Botanik **51**, 418 (1912). — Bioch. Zeitschr. **54**, 59 (1913).

<sup>4)</sup> E. Küster, Jahrb. f. wissensch. Botanik **50**, 278 (1911).



Ruhland, Traube<sup>1)</sup> und Bethe<sup>2)</sup> verlassen oder nach Höber<sup>3)</sup> weitgehend modifiziert werden.

Schon vor Overton war durch die Arbeiten von Chrzonszczewsky<sup>4)</sup>, Heidenhain<sup>5)</sup> u. a. bekannt, daß saure Farbstoffe, wie Carmin und Indigo-carmin, tierische Gewebe, namentlich die Niere, passieren, während für pflanzliche Zellen die Nichtaufnahme von Carmin schon von Hartig<sup>6)</sup> und erneut von Pfeffer<sup>7)</sup> gezeigt worden war. Diese Unterschiede im Verhalten verschiedener Zellen werden am besten verständlich, wenn man für ihre Membranen verschiedene Porengröße oder Maschenweite annimmt, ein Gedanke, welchen schon Ehrlich<sup>8)</sup> in seiner Untersuchung über das Sauerstoffbedürfnis des Organismus ausgesprochen hat, um zu erklären, wie manche Organe innerhalb des Tierkörpers viel von dem von ihm geprüften Alizarinblau, andere wenig aufnehmen, und auf den neuerdings auch Ruhland<sup>9)</sup> wieder zurückgekommen ist. Die Permeabilität der äußeren Körperhaut für Farbstoffe haben Jamada und Jodlbauer<sup>10)</sup>, Traube-Mengarini<sup>11)</sup> und schon früher Chrzonszczewsky<sup>12)</sup> untersucht. Farbstofflösungen (Malachitgrün, Victoria-blau) sind von Heubner<sup>13)</sup> gebraucht worden, um das Eindringen zerstäubter Flüssigkeiten in die Luftwege zu verfolgen.

Farbstoffe sind nach dem Vorgange von Chrzonszczewsky und von Heidenhain vielfach benutzt worden, um die Ausscheidungswege aus dem Tierkörper zu verfolgen und sichtbar darzustellen. Für niedere Tiere wurden diese Methoden namentlich von Kowalewsky<sup>14)</sup> und von Cuénot<sup>15)</sup>, ferner von Emelianenko<sup>16)</sup> und von Cohnheim<sup>17)</sup> gebraucht. Für höhere Tiere sind die Arbeiten von Dreser<sup>18)</sup>, Gurwitsch<sup>19)</sup>, Höber<sup>20)</sup> und seinen

<sup>1)</sup> J. Traube, *Archiv f. d. ges. Physiol.* **105**, 541 (1904); **132**, 511 (1910); **140**, 109 (1911). — *Ber. d. D. chem. Ges.* **48**, 938 (1915). — *Bioch. Zeitschr.* **69**, 309 (1915). — Derselbe u. F. Köhler, *Intern. Zeitschr. f. phys.-chem. Biolog.* **2**, 197 (1915).

<sup>2)</sup> A. Bethe, *Wien. med. Wochenschr.* 1916, S. 499. — *Kolloid. Zeitschr.* **27**, 11 (1920). — K. Rohde, *Arch. f. d. ges. Physiol.* **182**, 114 (1920).

<sup>3)</sup> R. Höber, *Biochem. Zeitschr.* **20**, 56 (1909). — R. Höber u. O. Nast, *Ibid.* **50**, 418 (1913). — R. Höber, *Physikalische Chemie der Zelle u. d. Gewebe*. 3. Aufl. Leipzig 1911. S. 236. — Derselbe, *Bioch. Zeitschr.* **67**, 420 (1914). — T. Hamburger, *Zeitschr. f. physik. Chem.* **92**, 385 (1917). — J. Vorschütz, *Arch. f. d. ges. Physiol.* **189**, 181 (1921). — W. Hertz, *Ebenda*, **196**, 444 (1922).

<sup>4)</sup> N. Chrzonszczewsky, *Virchows Archiv* **31**, 153 (1864).

<sup>5)</sup> R. Heidenhain, *Archiv f. d. ges. Physiol.* **9**, 1 (1875).

<sup>6)</sup> Th. Hartig, *Botan. Ztg.* 1853, S. 314.

<sup>7)</sup> W. Pfeffer, *l. c.* S. 269.

<sup>8)</sup> P. Ehrlich, *Das Sauerstoffbedürfnis des Organismus*. Berlin 1885, S. 63.

<sup>9)</sup> W. Ruhland, *Jahrb. f. wissensch. Botanik* **51**, 429 (1912).

<sup>10)</sup> K. Jamada u. A. Jodlbauer, *Arch. intern. de Pharmacod. et de Thérap.* **19**, 215 (1909).

<sup>11)</sup> M. Traube-Mengarini, *Archiv f. (Anat. u.) Physiol.* 1892, Suppl. 5.

<sup>12)</sup> N. Chrzonszczewsky, *Berl. Klin. Wochenschr.* 1870, S. 378.

<sup>13)</sup> W. Heubner, *Zeitschr. f. d. ges. exp. Med.* **10**, 269 (1920).

<sup>14)</sup> A. Kowalewsky, *Biolog. Zentralbl.* **9**, 33 (1889).

<sup>15)</sup> L. Cuénot, *Compt. rend. de l'Acad. des Sc.* **115**, 256 (1892); **116**, 1257 (1893); *Arch. de Biol.* **12**, 683 (1892); **13**, 245 (1893); **14**, 294 (1896); **15**, 79 (1898); **16**, 49 (1900).

<sup>16)</sup> P. Emelianenko, *Zeitschr. f. Biol.* **53**, 232 (1910); **58**, 81 (1912).

<sup>17)</sup> O. Cohnheim, *Zeitschr. f. physiol. Chemie* **80**, 95 (1912).

<sup>18)</sup> H. Dreser, *Zeitschr. f. Biol.* **21**, 41 (1885).

<sup>19)</sup> A. Gurwitsch, *Archiv f. d. ges. Physiol.* **91**, 71 (1902).

<sup>20)</sup> R. Höber u. A. Königsberg, *Archiv f. d. ges. Physiol.* **108**, 325 (1905). — R. Höber u. F. Kempner, *Biochem. Zeitschr.* **11**, 105 (1908). — S. Chassin, *Neue Untersuchungen über die Ausscheidung von Farbstoffen durch die Niere vom Frosch*. Diss. Berlin 1911.

Schülern, von Basler<sup>1)</sup>, Gergowitsch<sup>2)</sup>, Rohde<sup>3)</sup> und eine zusammenfassende Übersicht von Noll<sup>4)</sup> zu erwähnen. Der feinere Mechanismus der Farbstoffausscheidung ist im speziellen Teil beim Toluidinblau nach Gurwitsch, beim Carmin nach Aschoff und seinen Schülern behandelt worden.

Viele Farbstoffe, auch kolloidaler Natur, können das Nierenfilter passieren; andere werden, wie z. B. die Versuche von Möllendorff<sup>5)</sup> zeigen, auch bei parenteraler Zufuhr, wenigstens teilweise durch die Leber und den Magen-Darmkanal ausgeschieden. In unveränderter Form gelangen nur wenige Farbstoffe zur Ausscheidung. Die meisten erscheinen in den Exkreten, wie andere aromatische Produkte, durch Oxydation, Reduktion oder Paarung verändert. Untersuchungen hierüber sind vor allem von französischen Autoren [Gacon<sup>6)</sup>, Fleig<sup>7)</sup>, Sisley und Porcher<sup>8)</sup>, Policard<sup>9)</sup>, Gautrelet<sup>10)</sup>] angestellt worden. Interessant und wichtig und an vielen Farbstoffen sinnfällig zu beobachten ist ihr Durchdringen einerseits durch das Placentarfilter auf den Foetus, andererseits durch den gleichfalls als Filter wirkenden Plexus chorioideus in das Zentralnervensystem. Den Farbstoffübergang auf den Foetus hat in einer ausführlichen Untersuchung aus dem Ehrlichschen Institut Zaretsky<sup>11)</sup> behandelt. Der Übergang von Farben ins Zentralnervensystem ist in neueren Untersuchungen von Schläpfer<sup>12)</sup> und von Goldmann<sup>13)</sup> verfolgt worden; dann aber finden sich Angaben für zahlreiche Farbstoffe namentlich in der zusammenfassenden Darstellung von Ehrlich<sup>14)</sup>, welcher die in das Zentralnervensystem gelangenden Farben, nach den neueren Untersuchungen von Goldmann über die Funktion des Plexus chorioideus mit nur teilweiser Berechtigung, als „neurotrope“ bezeichnet.

Für die vitale Färbung von Zellen und ihrem Inhalt ist die Permeabilität ihrer Membranen Voraussetzung. Doch kann irgendeine Membran, worauf namentlich Eisenberg<sup>15)</sup> hinwies, sehr wohl für einen Farbstoff durchgängig sein, ohne durch denselben gefärbt zu werden. Zur Färbung gehört Speicherung des Farbstoffes. Auf die einzelnen Theorien, wie die Färbung als solche zustande kommt, kann hier nicht eingegangen werden; es sei auf die betreffende Literatur<sup>16)</sup> verwiesen. Unter „vitaler Färbung“ versteht man jeg-

<sup>1)</sup> A. Basler, Archiv f. d. ges. Physiol. **112**, 203 (1906).

<sup>2)</sup> S. Gergowitsch, Zeitsch. f. Biolog. **66**, 391 (1916).

<sup>3)</sup> K. Rohde, Arch. f. d. ges. Physiol. **182**, 114 (1920).

<sup>4)</sup> A. Noll, Ergebn. d. Physiol., **6**, 8 (1907).

<sup>5)</sup> W. von Möllendorff, Deutsche med. Wochenschr. 1913, S. 1631; Zeitschr. f. allgem. Physiol. **17**, 125 (1915).

<sup>6)</sup> P. Gacon, Action de l'organisme sur quelques dérivés sulfonés aromatiques. Thèse. Lyon (Pharmacie) 1901/02.

<sup>7)</sup> C. Fleig, Compt. rend. de la Soc. de Biol. **65**, 32 (1908); **66**, 707 (1909); Journ. de Pharm. et de Chim. **29**, 513; zitiert nach Malys Jahresber. d. Tierchemie **39**, 297 (1909).

<sup>8)</sup> P. Sisley et Ch. Porcher, Compt. rend. de l'Acad. des Sc. **152**, 1062 (1911).

<sup>9)</sup> A. Policard, Etude sur l'élimination par le rein normal des matières colorantes étrangères à l'organisme. Thèse. Lyon 1903.

<sup>10)</sup> J. Gautrelet et H. Gravellat, Compt. rend. de la Soc. de Biol. **62**, 96 (1907); **66**, 31 (1909).

<sup>11)</sup> S. Zaretsky, Virchows Archiv **201**, 25 (1910).

<sup>12)</sup> V. Schläpfer, Zieglers Beitr. z. pathol. Anat., Suppl. **7**, 101 (1905).

<sup>13)</sup> Edw. E. Goldmann, Vitalfärbung am Zentralnervensystem. Berlin 1913.

<sup>14)</sup> P. Ehrlich, Therap. Monatshefte 1887, S. 88.

<sup>15)</sup> Ph. Eisenberg, Zentrabl. f. Bakt. u. Parasitenk. **71**, 424 (1913).

<sup>16)</sup> C. G. Schwalbe, Neuere Färbetheorien. Stuttgart 1907. — L. Pelet-Jolivet, Die Theorie des Färbeprozesses. Dresden 1910. — A. J. Perold, Über die Verbindungen der Wolle mit farblosen Aminen und Säuren. Diss. Halle 1904. — G. Losev, Über die Adsorption der Farbstoffe durch Kohle und Fasern. Diss. Leipzig 1907. — M. Heiden-

liche Färbung lebender Organismen. Ob dabei die einzelnen sich „diffus“ oder in Form feiner „Granula“ färbenden Zellbestandteile selbst „lebend“ sind, bleibt dahingestellt. Färbung „überlebenden“ frischen Materials wird „Supravitalfärbung“ genannt.

Die älteste, genauer bekannte Vitalfärbung<sup>1)</sup> ist diejenige der Knochen durch Alizarinrot, welche bei Krappfütterung an Schweinen beobachtet und zuerst von Lemnius (1564) beschrieben wurde. Gleichfalls schon lange bekannt ist die Tatsache, daß das Gefieder von Vögeln nach Fütterung mit Cayennepfeffer rote Färbung annimmt<sup>2)</sup>. Der klassische, und, wie die Untersuchungen von Aschoff und seinen Schülern zeigen, auch heute noch vielleicht der beste vitale Farbstoff ist das Carmin, welches hauptsächlich als carminsäures Lithium oder Natron zur Verwendung gelangt. Aufnahme von Carmin (und Indigo) in Körnchenform durch lebende Protozoen wurde schon von Gleichen (1777), von Ehrenberg (1830) und von Dujardin (1847) beobachtet. In gelöster Form, als carminsäures Ammoniak, wurde es zuerst von Chrzonszczewsky (1864) zur „physiologischen Injektion“ bei Warmblütern benutzt, um die Ausscheidungsverhältnisse der Niere zu untersuchen. Derselbe Autor machte auch die ersten Versuche in gleicher Richtung mit Indigocarmin, einer Substanz, welche später, namentlich durch Heidenhain u. a., weitgehende Verwendung fand. Neben diesen sauren Farbstoffen wurden bis vor kurzem hauptsächlich basische Farbstoffe als Vitalfarben verwandt: Zuerst (1881) zur Färbung von Protozoen durch Certes das Cyanin und fast gleichzeitig und zu gleichem Zwecke von Brandt das Bismarckbraun. Einige Jahre später (1886) führte Ehrlich die vitale Färbung mit Methylenblau und weiterhin mit Neutralrot ein. Letzteres ist heute wohl der am meisten gebrauchte basische vitale Farbstoff. Außer diesen kommt von basischen Farbstoffen als solcher noch das Nilblau in Form verschiedener Salze in Betracht. Während es sich bei der bekannten Vitalfärbung der Nerven mit Methylenblau nach Ehrlichs Methode nicht sicher um Färbung lebender Nerven handelt, ist dies bestimmt der Fall bei einer Darstellung derselben mit Alizarin an lebenden Daphnien, entsprechend den Angaben von Fischel. Das Alizarin mit seinen schwach sauren Eigenschaften bildet den Übergang zu den modernen, histologisch gebrauchten sauren Vitalfarbstoffen, deren wichtigsten Vertreter das Trypanblau darstellt. Zuerst von Bouffard am Tiere erprobt, wurde es vor allem von Goldmann in seinen schönen Untersuchungen eingehend gewürdigt. Eine Weiterführung der Goldmannschen Arbeiten, namentlich in der Richtung, die Beziehungen zwischen vitaler Färbung und Konstitution der geprüften sauren Azofarbstoffe aufzuklären, bilden die Arbeiten von Schulemann<sup>3)</sup>. Dieser konnte bei der Prüfung zahlreicher, ähnlich konstituierter Farbstoffe zeigen, daß die Verteilung dieser sauren lipoidunlöslichen Produkte im Tierkörper und das Zu-

hain, Archiv f. d. ges. Physiol. **90**, 115 (1902); **96**, 440 (1903). — R. Feulgen, Zeitschr. f. physiol. Chemie **80**, 73 (1912). — S. Loewe, Biochem. Zeitschr. **42**, 150 (1912). — W. Suida, Zeitschr. f. physiol. Chemie **85**, 308 (1913). — W. Schulemann, s. u. — S. Skraup, Ber. d. D. chem. Ges. **49**, 2142 (1916). — W. v. Möllendorf, Münch. med. Woch. 1920, S. 1414. — Ergebn. d. Physiol. **18**, 141 (1920).

<sup>1)</sup> Vgl. Artikel „Vitale Färbung“ von A. Fischel in Enzyklopädie der mikroskopischen Technik. 2. Aufl. Berlin, Wien 1910.

<sup>2)</sup> Vgl. hierzu: Dr. Sauer mann, Archiv f. (Anat. u.) Physiol. 1889, S. 543.

<sup>3)</sup> W. Schulemann, Zeitschr. f. experim. Pathol. u. Ther. **11**, 1 (1912). — Derselbe, Archiv d. Pharmazie **250**, 252 u. 389 (1912). — H. M. Evans u. W. Schulemann, Deutsche med. Wochenschr. 1914, S. 1508. — W. Schulemann, Bioch. Zeitschr. **80**, 1 (1917).



standekommen vitaler Färbung lediglich vom physikalischen Lösungszustand derselben abhängig ist. Chemische Reaktionen im Sinne Ehrlichs zwischen den sog. Rezeptoren der sauren Farbstoffe und lebenden Zellen finden dabei nicht statt.

Ein bemerkenswerter Versuch, das Wesen der Vitalfärbung sowohl durch basische, wie durch saure Farbstoffe zu erklären, rührt von Nirenstein<sup>1)</sup> her. Er besteht in der Herstellung eines „Modells“ in Form einer Ausschüttungsflüssigkeit, welche aus wässriger Lösung sowohl saure, wie basische Farbstoffe aufnimmt. Eine Mischung von Diphenylamin und Ölsäure mit Olivenöl stellt eine derartige Flüssigkeit dar. Von natürlich vorkommenden Substanzen entspricht etwa das Lecithin in seinen Eigenschaften dieser Mischung.

Außer den schon erwähnten Arbeiten von Pfeffer und von Overton enthalten auch die genannten Publikationen von Küster und namentlich von Ruhland viele Angaben über Vitalfärbung von Pflanzen. Spezielle Versuche in dieser Richtung über Farbstoffaufnahme durch weiße Blüten (Iris, Cyclamen) haben Galeotti<sup>2)</sup> und Goppelsroeder<sup>3)</sup> angestellt. Von Versuchen über Vitalfärbung an tierischem Material seien hier noch die von Hofer<sup>4)</sup> und von Prowazek<sup>5)</sup> an Protozoen, von Overton, von Martinotti<sup>6)</sup> und von Höber<sup>7)</sup> an Kaulquappen, von Galeotti an Salamandern, von Goppelsroeder an Schnecken, Goldfischen und Fröschen angeführt. Kernfärbung kommt in der Regel nur an geschädigten Zellen vor [Rost<sup>8)</sup>]. Doch wurde intravitale Färbung des noch teilungsfähigen Zellkernes von Przesmycki<sup>9)</sup> an Protozoen beobachtet. Die Verschiebungen der vitalen Färbung unter dem Einfluß gleichzeitiger anderer Giftwirkungen haben Herter<sup>10)</sup>, Masuda<sup>11)</sup>, Rost<sup>12)</sup> und Suzuki<sup>13)</sup> studiert. Allgemein ist zu bemerken, daß im Zellverband geschädigte Zellen viel leichter und intensiver sichtbar Farbe speichern als normale Zellen, ein Verhalten, das diagnostisch nach dem Vorgange von Straub<sup>14)</sup> von Augenärzten verwertet wird, um Epitheldefekte der Hornhaut an der Färbung mit Fluorescein zu erkennen.

In seiner berühmten Abhandlung über die Methylenblaureaktion der lebenden Nervensubstanz wies Ehrlich<sup>15)</sup> zum ersten Male auf die hohe pharmakologische Bedeutung der Farbstoffe hin, an denen sich leicht eine „bis ins feine Detail gehende Vorstellung über die Verteilung im Organismus“ gewinnen läßt, was für die „gewöhnlichen Arzneistoffe“ nur außerordentlich

<sup>1)</sup> E. Nirenstein, Verhandl. d. Gesellsch. deutscher Naturf. u. Ärzte 1913, Teil 2, S. 8. — Arch. f. d. ges. Physiol. **179**, 233 (1920).

<sup>2)</sup> G. Galeotti, Zeitschr. f. wissenschaftl. Mikr. **11**, 172 (1894).

<sup>3)</sup> Fr. Goppelsroeder, Capillaranalyse. Basel 1906. S. 100ff. — Kolloid-Zeitschr. **6**, 174, 213, 268 (1910).

<sup>4)</sup> B. Hofer, Jenaische Zeitschr. f. Naturwissensch. **24**, 159 (1890).

<sup>5)</sup> S. v. Prowazek, Zeitschr. f. wissenschaftl. Zoologie **63**, 187 (1898).

<sup>6)</sup> G. Martinotti, Zeitschr. f. wissenschaftl. Mikr. **5**, 305 (1888).

<sup>7)</sup> R. Höber, Archiv f. d. ges. Physiol. **86**, 199 (1901).

<sup>8)</sup> Fr. Rost, Archiv f. d. ges. Physiol. **137**, 359 (1911).

<sup>9)</sup> A. M. Przesmycki, Biolog. Zentralbl. **17**, 321 (1897).

<sup>10)</sup> C. A. Herter, Zeitschr. f. physiol. Chemie **42**, 493 (1904).

<sup>11)</sup> N. Masuda, Zeitschr. f. experim. Pathol. u. Ther. **9**, 250 (1911); **14**, 448 (1913).

<sup>12)</sup> Fr. Rost l. c.

<sup>13)</sup> T. Suzuki, Zur Morphologie der Nierensekretion. Jena 1912.

<sup>14)</sup> M. Straub, Zentralbl. f. prakt. Augenheilkunde **12**, 75 (1888).

<sup>15)</sup> P. Ehrlich, Biol. Centralbl. **6**, 214 (1886/87). Vgl. ferner Derselbe, Ges. Arbeiten zur Immunitätsforschung. Berlin 1904. S. 591. — Derselbe, Berl. klin. Wochenschr. 1907, S. 234.

schwer gelingt. Allerdings gibt das von Ehrlich und Späteren (Herter u. a.) zum Studium der Verteilung benutzte Methylenblau, als ein im Tierkörper leicht angreifbares Produkt, in seiner sichtbaren Verteilung keine richtige Vorstellung über die in den verschiedenen Organen enthaltenen Farbstoffmengen. Voraussetzung ist, daß die Farbstoffe, deren quantitative Verteilung im Tierkörper untersucht werden soll, in demselben beständig sind, oder wenigstens während der Versuchsdauer nicht in nennenswerter Menge verändert werden. Diese Forderung erfüllen für den Warmblüterorganismus die meisten heute als „vitale Farben“ gebrauchten Produkte nicht. Selbst die neuerdings verwandten, in manchen Organen des Tierkörpers oft sehr lange zurückbleibenden sauren Azofarbstoffe sind im Körper nicht unangreifbar. Für das Trypanblau zeigte Gross<sup>1)</sup>, daß es durch die Niere in Form eines roten Oxydationsproduktes ausgeschieden wird. Am beständigsten von sauren Vitalfarbstoffen scheint die Carminsäure zu sein, was ihre Empfehlung von histologischer Seite (Aschoff) neben andern Vorzügen auch hierin rechtfertigen würde. Bedeutend labiler als die sauren Azofarbstoffe sind die basischen Vitalfarbstoffe. Doch auch diese können exakte Aufschlüsse bei Versuchen an Kaltblütern geben. So konnte Fühner<sup>2)</sup> für Methylviolett und Methylgrün feststellen, welche Mengen bei subcutaner Injektion ins Herz gelangen. Vergleichende Bestimmungen über die Verteilung werden nach Fühner in der Weise angestellt, daß gleichschwere Organstückchen mit saurem Alkohol (bei basischen Farbstoffen) extrahiert und die extrahierte Farbmenge in dem Filtrat colorimetrisch bestimmt wird.

Von Farbstoffen mit umschriebener pharmakologischer Wirkung war zu erwarten, daß man ihren Angriffsort mikroskopisch sichtbar machen könne. Ehrlich<sup>3)</sup> stellte mit Einhorn aus dem Cocain einen Azofarbstoff dar, in der Hoffnung, „die anästhetische Wirkung genauer verfolgen und lokalisieren“ zu können, jedoch ohne Erfolg. Fühner<sup>4)</sup> suchte einen Farbstoff mit Curarewirkung aufzufinden. Als solcher erwies sich das Methylgrün, aber im Versuch am Frosche konnten er und Bethe keine Färbung der motorischen Nervenenden erzielen.

Die Eigenschaft von manchen Farbsäuren und Farbbasen, in freiem Zustand anders gefärbt zu sein, als in Salzform, welche manchen Farbstoff geeignet macht, die Reaktion einer Flüssigkeit als Indicator<sup>5)</sup> anzuzeigen, legte es nahe, diese Produkte entsprechend auch biologisch auszunützen. Hierher gehört die Verwendung von Farbstoffzusätzen (Lackmus, reduziertes Fuchsin) zu Bakteriennährböden, um differentialdiagnostisch verwandte Bakterienarten, z. B. an Säurebildung, erkennbar zu machen. In gleicher Weise wurden Indicatorfarbstoffe gebraucht, um die Gegenwart freier OH- oder H-Ionen im lebenden Organismus nachzuweisen. Wie jedoch neuere Untersuchungen gezeigt haben, sind die auf diesem Wege gewonnenen Resultate nur mit großer Vorsicht zu verwerten, und mancher falsche Schluß über die Reaktion organischer Gewebe ist auf Grund von

<sup>1)</sup> W. Gross, Zieglers Beiträge z. pathol. Anatomie **51**, 541 (1911).

<sup>2)</sup> H. Fühner, Archiv f. experim. Pathol. u. Pharmakol. **59**, 173 (1908); **69**, 29 (1912).

<sup>3)</sup> P. Ehrlich u. A. Einhorn, Berichte d. Deutsch. chem. Gesellsch. **27**, 1872 (1894).

<sup>4)</sup> H. Fühner, Archiv f. experim. Pathol. u. Pharmakol. **59**, 175 (1908).

<sup>5)</sup> Über die Verwendbarkeit von Indicatoren für biologische Zwecke; vgl. A. Heffter, Archiv f. experim. Pathol. u. Pharmakol. **31**, 230 (1893). — S. P. L. Sörensen, Biochem. Zeitschr. **21**, 253 (1909); **22**, 352 (1909). — R. Höber, Physikalische Chemie d. Zelle u. d. Gewebe. 3. Aufl. Leipzig 1911. S. 160. — F. Verzáar, Biochem. Zeitschr. **90**, 63 (1918).

Farbenreaktionen gezogen worden. Erinnert sei zunächst an die bekannte Erscheinung, daß unzersetzter menschlicher Harn gegen Methylorange alkalisch, gegen Phenolphthalein sauer reagiert. Das Alizarin färbt sich mit Alkalien rot, mit Säuren gelb. Bei Injektion des rotgefärbten Alizarinnatriums ins Blut findet sich die Hirnrinde durch freies Alizarin gelb gefärbt, woraus Edinger<sup>1)</sup> und ebenso Masuda<sup>2)</sup> auf saure Reaktion der grauen Substanz schlossen. Bei Injektion von entfärbtem Alizarinblau S dagegen färbt sich nach Ehrlich<sup>3)</sup>, wie bei Alkaligenwart, die Hirnrinde blau, so daß man dann auf alkalische Reaktion der Hirnrinde schließen könnte. In Wirklichkeit gibt weder die eine noch die andere Reaktion ohne weiteres Aufschluß über das Vorhandensein freier H- oder OH-Ionen im Zentralnervensystem. Die Niere mariner Schnecken wird durch Neutralrot, das in Form der freien Base gelb gefärbt ist, rot; anderseits färbt sie sich aber auch durch Alizarin vital rot. Beim Neutralrot könnte man, wie es Loeb<sup>4)</sup> am befruchteten Seeigellei tut, auf saure, beim Alizarin auf alkalische Reaktion schließen. Cohnheim<sup>5)</sup>, von welchem diese Angabe herrührt, nimmt in beiden Fällen Salzbildung an. Aber selbst ohne daß letztere vorhanden ist, kann Farbenumschlag eintreten, wie folgendes hübsche, von Michaelis<sup>6)</sup> aufgefundene Beispiel lehrt: Heidenhain<sup>7)</sup> hatte beobachtet, daß die Nilblaubase, welche rot gefärbt ist, beim Filtrieren ihrer Lösung durch Filtrierpapier dieses blau färbt. Er nahm an, daß die Bläuung auf Salzbildung durch die Kohlensäure der Luft zurückzuführen sei. Michaelis konnte jedoch zeigen, daß sich das Filtrierpapier auch ohne Gegenwart von Kohlensäure blau färbt. Die Cellulose des Papiers verhält sich dabei wie der Alkohol, welcher die rote Base mit blauer Farbe auflöst. Der Farbenumschlag im Papier findet statt durch Bildung einer „starken Lösung“. Eine saure Reaktion des Filtrierpapiers als Ursache des Farbenumschlages ist dabei sicher auszuschließen, denn der Versuch läßt sich in gleicher Weise auch mit der freien Eosinsäure ausführen. Diese ist gelb gefärbt, färbt aber das Filtrierpapier in der Farbe des Salzes rot, woraus man hier dann umgekehrt auf alkalische Reaktion des Papiers schließen müßte.

Ähnliche Vorsicht ist auch angebracht gegenüber den Schlüssen, welche auf Grund von Farbenveränderungen über „Oxydations- und Reduktionsorte“ im Organismus gezogen worden sind. Hier kommt in erster Linie die schon mehrfach erwähnte Untersuchung von Ehrlich über das Sauerstoffbedürfnis des Organismus in Betracht, dann seine Arbeit über die biologische Verwertung des Methylenblaus und die neueren Publikationen von Unna<sup>8)</sup>. Ehrlich verwandte das leicht reduzierbare Indophenol neben dem schwerer reduzierbaren Alizarinblau S und das in dieser Hinsicht zwischen beiden stehende Methylenblau und schloß auf die Sauerstoffaffinität der Gewebe aus der Intensität ihrer Reduktionskraft. Während des Lebens reduzieren nach Ehrlich in erster Linie die Lungen, dann Leber und glatte Mus-

<sup>1)</sup> L. Edinger, Archiv f. d. ges. Physiol. **29**, 249 (1882).

<sup>2)</sup> N. Masuda, Zeitschr. f. experim. Pathol. u. Ther. **14**, 448 (1913).

<sup>3)</sup> P. Ehrlich, Das Sauerstoffbedürfnis des Organismus. Berlin 1885. S. 28.

<sup>4)</sup> J. Loeb, Biochem. Zeitschr. **2**, 34 (1907); ferner O. Warburg, Zeitschr. f. physiol. Chemie **66**, 305 (1910). — A. J. Clark, Journ. of Physiol. **46**, Proc. XX (1913).

<sup>5)</sup> O. Cohnheim, Zeitschr. f. physiol. Chemie **80**, 110 (1912).

<sup>6)</sup> L. Michaelis, Archiv f. d. ges. Physiol. **97**, 634 (1903); **101**, 183 (1904).

<sup>7)</sup> M. Heidenhain, Arch. f. d. ges. Physiol. **100**, 226 (1903).

<sup>8)</sup> P. G. Unna, Archiv f. mikr. Anat. **78**, I (1911). — Derselbe, Biochemie der Haut. Jena 1913.



keln. Bald nach dem Erlöschen der Zirkulation reduzieren Gehirn, Herz, Muskulatur, Parotis usw., während z. B. Pankreas und Submaxillardrüse überhaupt nicht reduzieren. Wie Ehrlich fand, kann sich Indophenol auch intravital bilden bei Injektion von  $\alpha$ -Naphthol und Dimethyl-p-phenylen-diamin. Diese Reaktion findet neuerdings als „Oxydasereaktion“ im Anschluß an die Untersuchungen von Röhmann und Spitzer<sup>1)</sup>, Schultze<sup>2)</sup> u. a. vielfache Verwendung. Zum Nachweis von sog. „Reduktasen“ dient namentlich das Methylenblau<sup>3)</sup>. Während Ehrlich nur die Sauerstoffaffinität der einzelnen Organe festzustellen suchte, geht Unna weiter und sucht zu zeigen, daß in der lebenden Zelle die Kerne „Sauerstofforte“ sind, während das Protoplasma des Gewebes „Reduktionsort“ ist. Zu diesem Zweck legt derselbe Gefriermikrotomschnitte in die farblose Lösung von reduziertem Methylenblau (Leukomethylenblau in Form des „Rongalitweiß“) und verbringt sie dann an die Luft. Hierbei sollen nur die Kerne sich blau färben und darum Sauerstofforte sein. Nach einer eingehenden Kritik von Oelze<sup>4)</sup> sind die Angaben von Unna nicht richtig. Auch Filtrierpapier, in gleicher Weise behandelt, bläut sich und wäre also ein Sauerstoffort! Ferner soll nach Unna<sup>5)</sup> die bekannte elektive Kernfärbung durch Methylgrün die Kerne als Sauerstofforte charakterisieren, während es sich nach Fühner<sup>6)</sup> in diesem Falle wohl um Salzbildung, um Entstehung von nucleinsaurem Methylgrün, handelt. Zur gleichzeitigen Darstellung der Oxydations- und Reduktionsorte verwendet Unna<sup>7)</sup> eine Mischung von Neublau und Neutralrot, Schläpfer<sup>8)</sup> von letzterem und Methylenblau.

Endlich sei an dieser Stelle noch der interessanten Farbstoffversuche von Traube<sup>9)</sup> gedacht. Hauptsächlich an Lösungen zweier hochkolloidaler Farbstoffe, dem basischen Nachtblau und dem sauren Wollviolett S, prüfte derselbe die Veränderung der Oberflächenspannung durch Zusatz zahlreicher Substanzen und fand dabei Gesetzmäßigkeiten, welche von allgemein-pharmakologischer Bedeutung sind.

<sup>1)</sup> F. Röhmann u. W. Spitzer, Berichte d. Deutsch. chem. Gesellsch. **28**, 567 (1895).

<sup>2)</sup> W. H. Schultze, Münch. med. Wochenschr. 1909, S. 167; 1910, S. 2171. — Ziegler's Beiträge z. pathol. Anatomie **45**, 127 (1909). Ferner: A. Klopfer, Zeitschr. f. experim. Pathol. u. Ther. **11**, 467 (1912). — A. Pappenheim u. J. Nakano, Folia haematologica **14**, 260 (1912). — Literaturzusammenstellung bei E. Merck, Wissenschaftl. Abhandlung Nr. 12 (Oxydasereaktion). Darmstadt 1913. — G. Woker, Berichte d. Deutsch. chem. Gesellsch. **47**, 1024 (1914).

<sup>3)</sup> Zur reduzierenden Wirkung der Gewebe vgl. A. Heffter, Med. naturw. Archiv **1**, 81 (1907). — Derselbe, Archiv f. experim. Pathol. u. Pharmakol. Suppl. 1908, S. 253. — W. Straßner, Biochem. Zeitschr. **29**, 295 (1910).

<sup>4)</sup> F. W. Oelze, Archiv f. mikr. Anat. **84**, 91 (1914). — Derselbe, Zeitschr. f. wissenschaftl. Mikroskopie **31**, 43 (1914).

<sup>5)</sup> P. G. Unna u. L. Golodetz, Die Bedeutung des Sauerstoffs in der Färberei. Leipzig u. Hamburg 1912. S. 20.

<sup>6)</sup> H. Fühner, Archiv f. experim. Pathol. u. Pharmakol. **59**, 173 (1908).

<sup>7)</sup> P. G. Unna, Bioch. Zeitschr. **79**, 355 (1917).

<sup>8)</sup> V. Schläpfer, Zeitschr. f. exp. Pathol. u. Ther. **8**, 181 (1911); Intern. Zeitschr. f. physik. chem. Biolog. **3**, 1 (1916).

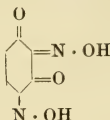
<sup>9)</sup> J. Traube, Über Oberflächenspannung und Flockung kolloidaler Systeme. Dresden u. Leipzig 1912. — Derselbe, Berl. klin. Wochenschr. 1911, S. 418. — Derselbe, Deutsche med. Wochenschr. 1912, S. 1441.

## B. Spezieller Teil.

### I. Nitroso- und Nitrofarbstoffe.

#### Solidgrün O.

Das Solidgrün O (Elsässer Grün, Chlorin, Resorcingrün) ist ein Dinitrosoresorcin der Formel

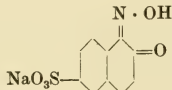


und bildet sich durch Einwirkung von salpetriger Säure auf Resorcin. Es kommt in Form einer dunkelgraugelben Paste in den Handel, da das trockene Pulver explosiv ist. Es ist in Wasser und Alkohol in der Kälte schwer löslich und färbt mit Eisen vorgebeizte Baumwolle grün.

Weyl<sup>1)</sup> hat das Produkt an Hunden geprüft. Die Tiere ertrugen bei stomachaler Applikation tägliche Dosen von 1—3 g ohne Schädigung. Bei subcutaner Applikation dagegen erwiesen sich Mengen von 0,19 g pro Kilogramm Tier innerhalb 24 Stunden als tödlich. Organfärbung bei Zusatz von Eisenoxydsulfaten war nicht zu beobachten. Hingegen wurde im Harn der Versuchstiere ein Produkt ausgeschieden, welches sich mit Ferrosulfat grün färbte.

#### Naphtholgrün B.

Naphtholgrün B ist das Eisensalz des nitrosonaphtholsulfosauren Natriums. Es bildet ein dunkelgrünes Pulver, welches sich in Wasser leicht löst.



Das Produkt ist nach der Prüfung von Weyl<sup>2)</sup> selbst in Dosen bis zu 5 g per os für Hunde ungiftig. Bei subcutaner Darreichung ist der Farbstoff in Grammdosen schädlich, und verursacht am Orte der Injektion Absceßbildung. Bei den Versuchshunden färbten sich Conjunctiva, Zahnfleisch, Gaumen und Innenfläche der Ohrmuschel grün. Zugleich schieden die Tiere grünen Harn aus, welcher sich durch Säure entfärbte. Bei der Sektion waren die inneren Organe zum Teil grün gefärbt.

Paradies<sup>3)</sup> injizierte Kaninchen größere Mengen des gelösten Farbstoffes ins Rectum, um festzustellen, ob Resorption von da aus stattfindet. Das Ergebnis war ein negatives.

Das Naphtholgrün B besitzt nach Römer, Gebb und Löhlein<sup>4)</sup> entwicklungshemmende Wirkung für Gonokokken, während für grampositive Bakterien selbst 1proz. Lösungen nach Eisenberg<sup>5)</sup> unschädlich sind. Auch für Paramazien fanden Tappeiner und Jodlbauer<sup>6)</sup> die Konzentration 1 : 200 wirkungslos.

Von Pflanzenzellen wird das Naphtholgrün B nach Ruhland rasch und stark gespeichert.

<sup>1)</sup> Th. Weyl, Die Teerfarben. Berlin 1889. S. 44.

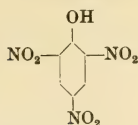
<sup>2)</sup> Th. Weyl, Die Teerfarben. Berlin 1889. S. 45.

<sup>3)</sup> A. Paradies, Untersuchungen zur Frage der Resorption vom Rectum aus. Diss. Berlin 1895. S. 24.

<sup>4)</sup> P. Römer, H. Gebb u. W. Löhlein, Archiv f. Ophthalmol. **87**, 19 (1914).

<sup>5)</sup> Ph. Eisenberg, Zentrabl. f. Bakt. u. Parasitenk. **71**, 491 (1913).

<sup>6)</sup> H. v. Tappeiner u. A. Jodlbauer, Die sensibilisierende Wirkung fluorescieren- der Substanzen. Leipzig 1907. S. 39.

**Pikrinsäure.**

Die Pikrinsäure, ( $\text{C}_6\text{H}_3\text{N}_3\text{O}_7$ ), ist chemisch ein symmetrisches Trinitrophenol und wird durch Nitrieren von Phenol gewonnen. Die blaßgelben Krystalle lösen sich in Wasser nicht reichlich (bei  $20^\circ$  1,2%), leicht aber in organischen Lösungsmitteln. Wasserlöslicher sind die explosiven Alkalisalze, namentlich das Natronsalz. Die Lösungen von Säure und Salzen schmecken stark bitter. Die Pikrinsäure ist der älteste künstliche Farbstoff. Pflanzenfasern (Baumwolle) färbt sie nicht, jedoch Wolle und Seide. Von tierischen Geweben zeigen die Kerne keine Affinität zur Pikrinsäure, dagegen die Haare und die Hornschicht in stärkstem Grade, ferner das Protoplasma, während das Kollagen den Farbstoff nicht fest bindet.

Die Pikrinsäure war eines der ersten synthetischen Produkte, welche gegen Malaria an Stelle des Chinins versucht wurden und auch jetzt noch als Ammoniumpikrat gebraucht wird. Rosenthal und Imm<sup>1)</sup> zeigten an mit Trypanosomen infizierten Mäusen und Malariakranken die Unwirksamkeit. Medizinisch bekannt wurde sie indessen hauptsächlich durch die Empfehlung Friedreichs<sup>2)</sup> und seiner Schüler als Anthelminticum. Heute findet sie nach dem Vorgang französischer Ärzte<sup>3)</sup> bei Verbrennungen als antiseptisches, schmerzlinderndes und „hervorragend keratoplastisches“, — aber bei größeren Hautdefekten wegen der Resorptionsmöglichkeit nicht ungefährliches — Mittel in 1proz. Lösung noch ab und zu Verwendung. In der Augenheilkunde dient sie nach Fortunati<sup>4)</sup> zur Behandlung von Geschwüren. Motolese<sup>5)</sup> gibt an, daß die adstringierende Wirkung der Pikrinsäure, nach der Methode von Dreser gemessen, größer als die des Zinksulfates, kleiner als die von Tannin und Silbernitrat sei und etwa der des Bleiacetats gleichkomme. Die Cornea besitzt nach Motolese geringe Permeabilität für die Säure; leichter permeabel ist die Conjunctiva. Eine neue therapeutische Verwendung, äußerlich und innerlich, findet der Farbstoff gegen die Pellagra<sup>6)</sup>.

Wirkung auf Pflanzen und niedere Tiere. De la Croix<sup>7)</sup> prüfte die Wirkung der Pikrinsäure auf Bakterien der Luft vergleichend mit andern Antiseptics, und fand, daß dieselbe dem Phenol bedeutend und auch der Salicylsäure in mancher Hinsicht überlegen ist. In England dient eine 5proz. alkoholische Lösung chirurgisch als Jodtinkturersatz [Farr<sup>8)</sup>]. Entsprechend älteren Angaben von Knop fand auch Bokorny<sup>9)</sup>, daß der Farbstoff für Algen und höhere Pflanzen stark giftig ist. Eine 0,001proz. Lösung ist aber

<sup>1)</sup> F. Rosenthal u. J. Imm, Berl. klin. Wochenschr. 1920, S. 151.

<sup>2)</sup> N. Friedreich, Virchows Archiv **25**, 399 (1862). — Walter, Ibid. **26**, 221 (1863).

<sup>3)</sup> Thiéry, Gaz. des hôp. 1896, Nr. 8; zit. nach Centralbl. f. med. Wissensch. 1896, S. 688. — Vgl. ferner: H. L. Heuser, Münch. med. Wochenschr. 1915, S. 401.

<sup>4)</sup> A. Fortunati, Annali di ottalmologia, 1907 p. 1079, zit. nach Archiv f. Augenheilk. **61**, 278 u. 285 (1908).

<sup>5)</sup> F. Motolese, Arch. di Farmacol. speriment. **9**, 77 (1910); zit. nach Chem. Zentralbl. 1910, I, S. 1736.

<sup>6)</sup> W. T. Wilson-Navasota, Dermatolog. Wochenschr. 1917, S. 58.

<sup>7)</sup> N. J. de la Croix, Archiv f. experim. Pathol. u. Pharmakol. **13**, 240 (1881).

<sup>8)</sup> Ch. E. Farr, Ann. of surg. **73**, 13 (1921), zit. n. Therap. H. H. 1921, S. 311.

<sup>9)</sup> Th. Bokorny, Archiv f. d. ges. Physiol. **64**, 289 (1896).



nach Pfeffer<sup>1)</sup> für Spirogyren unschädlich und wird von ihnen nicht sichtbar gespeichert; 0,1proz. tötet sie nach Loew<sup>2)</sup> rasch ab. Weiße Irisblüten verwelken in gesättigter Pikrinsäurelösung sehr rasch und färben sich dabei gelb [Galeotti<sup>3)</sup>]. Tappeiner und Jodlbauer<sup>4)</sup> stellten die Giftigkeit der Säure für Paramäzien fest. Im Tageslicht, wie im Dunkeln sterben die Infusorien in derselben Zeit, und zwar tötet die Konzentration 1 : 2000 sofort, 1 : 5000 in 5 Stunden, während 1 : 40 000 ungiftig ist. Natriumpikrat ist, wie von Schröder<sup>5)</sup> an Ascariden feststellte, für diese Würmer wenig giftig; viel wirksamer ist sicherlich die freie Säure. Über die therapeutische Verwendung gegen Trichinen und Bandwürmer hat zusammenfassend Erb<sup>6)</sup> referiert.

Nach den Versuchen von Galeotti ist 1 ccm einer gesättigten Pikrinsäurelösung für Salamander bei intraperitonealer Injektion im Verlauf von  $\frac{1}{2}$  Stunde tödlich. An Fröschen besteht die Wirkung der Substanz in anfänglicher Reflexsteigerung, kurzdauernden Streckkrämpfen und darauffolgender zentraler Lähmung [Walko<sup>7)</sup>]. 1 mg ist nach Fühner für Esculenten (50 g) subcutan unwirksam. 5 mg verursacht Reflexsteigerung und vorübergehende Krämpfe. 10 mg sind tödlich.

Wirkung am Warmblüter. Eulenburg und Vohl<sup>8)</sup> berichten über Versuche mit freier Pikrinsäure, in denen eine Taube durch 0,1 g in 4 Stunden, ein Kaninchen durch 0,2 g in 3 Stunden unter Krämpfen einging. Kaninchen ertrugen in Versuchen von Erb Kaliumpikrat, in Pillenform gereicht, in Mengen von 60 mg täglich durch 90 Tage hindurch unter Gelbfärbung der Haut, leichten Darmstörungen und Abmagerung, jedoch ohne bleibende Schädigung. Bei täglichen Dosen von 0,18 g starben die Tiere nach einiger Zeit unter zunehmendem Verfall. Bei größeren Gaben (0,5—0,6 g) starben die Versuchstiere unter Durchfällen und Temperaturabfall im Verlauf eines Tages. Kurz vor dem Tode traten meist Krämpfe auf. Ein kleiner Hund erhielt in Versuchen von Erb im Verlauf von 3 Wochen im ganzen 6 g Natriumpikrat, darunter die Menge von 0,9 g auf einmal subcutan, ohne Vergiftungserscheinungen zu zeigen. Die tödlichen Dosen für mittelgroße Hunde sind nach Erbs Versuchen jedenfalls höher als 1 g des Salzes in einmaliger Dose. Zahlreiche Versuche an Katzen hat Rymysza<sup>9)</sup> angestellt. An mittelgroßen Tieren hat 0,1 g keine deutliche Wirkung, 0,2 g verursacht Durchfall und einige Tage anhaltende Schwäche, 0,5 g töten in etwa 1 Stunde unter wiederholten allgemeinen Krämpfen. Versuche über die Wirkung der Pikrinsäure an Kaninchen und Hunden hat auch Koizumi<sup>10)</sup> angestellt.

Gesunde Menschen können nach Erb tägliche Dosen von mehreren Dezigrammen der Pikrate längere Zeit hindurch ohne Schädigung ertragen. Eiweiß im Harn wurde von ihm nicht beobachtet. Immerhin besteht bei Aufnahme von

<sup>1)</sup> W. Pfeffer, Unters. a. d. botan. Inst. zu Tübingen **2**, 269 (1886/88).

<sup>2)</sup> O. Loew, Bioch. Zeitschr. **74**, 382 (1916).

<sup>3)</sup> G. Galeotti, Zeitschr. f. wissenschaftl. Mikroskopie **11**, 185 (1894).

<sup>4)</sup> H. v. Tappeiner u. A. Jodlbauer, l. c. S. 39.

<sup>5)</sup> W. v. Schröder, Archiv f. experim. Pathol. u. Pharmakol. **19**, 299 (1885).

<sup>6)</sup> W. Erb, Die Pikrinsäure, ihre physiologischen und therap. Wirkungen. Diss. Würzburg 1864.

<sup>7)</sup> K. Walko, Archiv f. experim. Pathol. u. Pharmakol. **46**, 189 (1901).

<sup>8)</sup> H. Eulenburg u. H. Vohl, Vierteljahrsschr. f. gerichtl. Med. u. öffentl. Sanitätswesen N. F., **12**, 300 (1870).

<sup>9)</sup> A. Rymysza, Beitrag zur Toxikologie der Pikrinsäure. Diss. Dorpat 1889.

<sup>10)</sup> T. Koizumi, Mitt. Med. Ges. Tokio **28**, Heft 12, zit. n. Malys Jahrb. 1915, S. 528.

Pikrinsäure — auch von der verletzten Haut aus — in erster Linie die Gefahr einer Nierenschädigung: Anurie und Nierenschmerzen, Albuminurie und Hämaturie sind schon von Mosler<sup>1)</sup> und später von französischen Autoren [Latouche, Chéron<sup>2)</sup>] gesehen worden. Nach Hilbert<sup>3)</sup> macht der Farbstoff Gelbsehen und bei Arbeitern Augenreizung. Über akutes, universelles Ekzem und andere Vergiftungserscheinungen bei einem Munitionsarbeiter berichtet Christnach<sup>4)</sup>. Nach Focke<sup>5)</sup> soll die Säure, entgegen den Angaben von v. Hoesslin<sup>6)</sup> u. a., keine spezifischen Hautausschläge bedingen. Vergiftungsfälle, namentlich Selbstmordversuche, mit Pikrinsäure, sind häufig vorgekommen. Dabei wurden Dosen bis zu 25 g genommen ohne tödlichen Ausgang. Bei solch großen Dosen wird wohl ausnahmslos die Hauptmenge des Giftes durch Erbrechen wieder entleert. Letale Vergiftungen sind nach Kobert<sup>7)</sup> bisher nur drei bekannt geworden.

Vergiftungsbild. Die ausgesprochenste Erscheinung an Versuchstieren und am Menschen nach Aufnahme auch nur geringer Pikrinsäuremengen ist die Gelbfärbung der Haut (Pikrinikterus), zu der bei größeren Dosen auch Gelbfärbung der Skleren kommt, Färbungen, welche wochenlang anhalten können. Nach Candela und Fortunato<sup>8)</sup> soll es bei Kaninchen nicht gelingen, Ikterus zu erzeugen; bei Hunden entsteht ausschließlich hämolytischer Ikterus. Um einen solchen dürfte es sich nach den genannten auch beim Menschen handeln in den neuerdings vielfach beobachteten Fällen absichtlicher Selbstvergiftung. [Saladini<sup>9)</sup>, Ganassini<sup>10)</sup>, Mende<sup>11)</sup>, Münzer<sup>12)</sup>]. Als Vergiftungserscheinungen werden dabei Kopfschmerzen, Magenschmerzen, Erbrechen, Durchfall angegeben. Chronische Vergiftung kann zu schweren Ernährungsstörungen führen. Krämpfe kommen wohl nur bei raschem Verlauf der Vergiftung mit tödlichem Ausgang zustande. In Tierversuchen (Kaninchen) von Walko<sup>13)</sup> zeigten sich nach intravenöser Applikation von 10—15 mg Natriumpikrat erst Beschleunigung, bei größeren Dosen Verlangsamung der Herzaktion. Der Blutdruck sank erst am Ende der Vergiftung. Das Verhalten der Atmung ging dem der Herzaktion parallel.

Die Vergiftungserscheinungen durch Pikrinsäure wurden zuerst von Erb, später von Rymrza, Kunkel<sup>14)</sup> u. a. auf eine Veränderung des Blutes zurückgeführt. Erb beschreibt bei experimenteller Vergiftung anatomische Veränderung der Erythrocyten und Hyperleukocytose. Rymrza und Kunkel Bildung von Methämoglobin. Walko konnte dagegen bei spektroskopischer

<sup>1)</sup> Fr. Mosler, Virchows Archiv **33**, 430 (1865).

<sup>2)</sup> Latouche, Chéron zitiert nach R. Kobert, Lehrb. d. Intoxikationen. 2. Aufl. Bd. 2. Stuttgart 1906. S. 806.

<sup>3)</sup> Hilbert, zitiert nach L. Lewin u. H. Guillery, Die Wirkungen von Arzneimitteln und Giften auf das Auge. Berlin 1905. Bd. 2, S. 936.

<sup>4)</sup> E. Christnach, Über Pikrinsäurevergiftung. Dissert. Bonn 1917.

<sup>5)</sup> Dr. Focke, Deutsche Vierteljahrsschr. f. öffentl. Gesundheitspflege **30**, 726 (1898).

<sup>6)</sup> R. v. Hoesslin, Münch. med. Wochenschr. 1888, S. 637.

<sup>7)</sup> R. Kobert, l. c. S. 805.

<sup>8)</sup> M. Candela u. A. Fortunato, Gazz. intern. med. chir. **26**, 193 (1920) cit. n. Therap. H. M. H. 1921, S. 286.

<sup>9)</sup> R. Saladini, Arch. di farmacol. sperim. **24**, 97 (1918) cit. n. Malys Jahrb. 1918, S. 168.

<sup>10)</sup> D. Ganassini, Arch. di farmacol. sperim. **24**, 289 (1918) cit. n. Malys Jahrb. 1918, S. 168.

<sup>11)</sup> P. Mende, Münch. med. Wochenschr. 1919, S. 94.

<sup>12)</sup> E. Münzer, Bioch. Zeitschr. **127**, 214 (1922).

<sup>13)</sup> K. Walko, Archiv f. experim. Pathol. u. Pharmakol. **46**, 188 (1901).

<sup>14)</sup> A. J. Kunkel, Handb. d. Toxikologie. Jena 1901. S. 563.

Untersuchung des Blutes intra vitam und sofort nach dem Tode der Versuchstiere nur Oxyhämoglobin finden.

**Ausscheidung.** Die Ausscheidung der Pikrinsäure erfolgt zum Teil durch den Darm, hauptsächlich aber durch die Nieren. Im Harn erscheint sie — nach Fühner auch beim Frosch — teilweise in unveränderter, teilweise in reduzierter Form (Pikraminsäure). Außerdem treten aber nach Walko noch zwei weitere Derivate im Harn auf. Karplus<sup>1)</sup> beobachtete beim Menschen nach Pikrinsäureeinnahme Vermehrung der gepaarten Schwefelsäure im Harn. Walko konnte eine solche nicht finden, hingegen Baumann und Herter<sup>2)</sup> im Versuch am Hunde. Zum Nachweis der Pikrinsäure im menschlichen Harn sind viele Verfahren angegeben worden. Als charakteristische Vorprobe dient die Gelbfärbung eingehängter Seidenfäden.

**Pikraminsäure.** Wie zuerst Rymza zeigte, wird die Pikrinsäure im Tierkörper zum Teil zur Pikraminsäure reduziert.  $(C_6H_2(NO_2)_2NH_2 \cdot OH)$ , eine Reduktion, welche nach Heffter<sup>3)</sup> auch durch Cystein bewirkt wird. Während nach den Versuchen von Eulenburg und Vohl<sup>4)</sup> die Pikraminsäure weniger giftig sein soll als die Pikrinsäure, fand Walko sowohl für Frösche wie für den Warmblüter das umgekehrte Verhalten. An Fröschen wird schon durch Dosen von 1—2 mg subcutan Starre der Skelettmuskeln und Herzlähmung hervorgebracht. Für Kaninchen sind von pikraminsaurem Natron Mengen von 0,1 g bei subcutaner Applikation, von 0,07 g bei intravenöser Gabe pro Kilogramm Tier tödlich. Die Injektion verursacht Rotfärbung der Haut. Besonders ausgeprägt ist die Beeinflussung der Atmung. Unter Krämpfen gehen die Tiere durch Respirationslähmung ein bei noch bestehender Herzaktion. Die Differenzen der genannten Autoren hinsichtlich der Giftigkeit sind wohl darauf zurückzuführen, daß Eulenburg und Vohl die schwerlösliche Säure, Walko das leichter lösliche Natronsalz verwandte.

### Viktoriaorange.

**Viktoriaorange** (Safransurrogat, Anilinorange, Goldgelb, Viktoriagelb) ist als Farbstoff heute veraltet. Unter den verschiedenen Namen kamen Gemische von o- und p-Dinitrokresolen in Salzform in den Handel und dienten zur Färbung von Nahrungsmitteln und Gebrauchsgegenständen; wegen ihrer hohen Giftigkeit sind sie aber heute zu diesen Zwecken verboten. Unter der Bezeichnung Antinonin findet das Kalisalz des Dinitro-o-kresols  $(C_6H_2 \cdot CH_3[NO_2]_2 \cdot OK)$  Verwendung als Mittel zur Bekämpfung der Nonnenraupe und anderer Insekten, sowie zur Bekämpfung von Pilzen (Hausschwamm) (Fr. Bayer & Co., Elberfeld). Das aus o-Kresol erhaltene Produkt ist gelb gefärbt (Viktoriagelb), während die Nitrierung von p-Kresol orangerote Produkte (Safransurrogat) liefert.

Tierversuche mit den früheren Handelsmarken sind namentlich von Weyl<sup>5)</sup> angestellt worden. Kaninchen zeigten bei subcutaner und stomachaler Applikation der Farbstoffe dieselben Wirkungen, bestehend in Erregungs- und Lähmungserscheinungen von seiten des Zentralnervensystems. Der Tod

<sup>1)</sup> J. P. Karplus, Zeitschr. f. klin. Medizin **22**, 210 (1893).

<sup>2)</sup> E. Baumann u. E. Herter, Zeitschr. f. physiol. Chemie **1**, 252 (1877/78).

<sup>3)</sup> A. Heffter, Med. naturwissensch. Archiv **1**, 88 (1907).

<sup>4)</sup> H. Eulenburg u. H. Vohl, Vierteljahrsschr. f. gerichtl. Med. u. öffentl. Sanitätswesen **N. F.**, **12**, 319 (1870).

<sup>5)</sup> Th. Weyl, Die Teerfarben. Berlin 1889. S. 53.



erfolgte nach Gaben von 0,25 g pro Kilogramm Tier im Verlaufe von  $\frac{1}{2}$  bis  $2\frac{1}{2}$  Stunden unter Erstickungskrämpfen.

Hunde erwiesen sich in den Versuchen von Weyl dem Farbstoff gegenüber empfindlicher als Kaninchen. 7–10 mg pro Kilogramm Tier zeigten Giftwirkung. Die letale Dose beträgt bei stomachaler und subcutaner Applikation, je nach der Reinheit der Handelsware, 15–30 mg pro Kilogramm Tier. Die Vergiftungserscheinungen am Hunde begannen stets mit Erbrechen. Später traten wiederholt anfallsweise Krämpfe auf, denen die Tiere schließlich erlagen. Die Krämpfe erinnern nach Weyl sehr an die Wirkung des Phenols, bei dem aber das Erbrechen fehlt. Dagegen ist Erbrechen auch für die Pikrinsäure typisch. Dinitrokresol ist bei weitem giftiger als Phenol und Pikrinsäure.

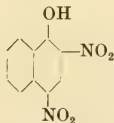
Ein tödlicher Vergiftungsfall einer Frau, welche etwa  $4\frac{1}{2}$  g Safran-surrogat an Stelle von Safran als Abortivum genommen hatte, ist bei Weyl verzeichnet. Nach Crookes<sup>1)</sup> soll der Farbstoff Hautausschläge hervorbringen können. Die Salze des Dinitrokresols werden nach Weyl durch die Säure des Magens unter Bildung freien Dinitrokresols zerlegt, das in Wasser fast unlöslich ist, aber die Magenschleimhaut gelb färbt. Die übrigen Organe werden bei vergifteten Tieren nicht nennenswert gelb gefärbt. Im Harn läßt sich unverändertes Dinitrokresol nach Gadamer<sup>2)</sup> nicht nachweisen. Von Fröschen wird Anilinorange trotz seiner Lipoidunlöslichkeit durch die Nieren ausgeschieden (Höber und Kempner)<sup>3)</sup>.

Bemerkenswert ist, daß diese Farbstoffe im Gegensatz zur Pikrinsäure nicht bitter schmecken.

Viktoriagelb hat nach den Untersuchungen von Römer, Gebb und Löhlein<sup>4)</sup> in der Konzentration 1 : 100 schwach bactericide Wirkung.

### Martiusgelb.

Das Martiusgelb ( $C_{10}H_6N_2O_5$ ), auch Naphtholgelb, Naphthalin gelb, Manchestergelb, Safrangelb genannt, wurde 1864 von Martius dargestellt und ist als freie Säure ein 2, 4-Dinitro-1-Naphthol, entstehend bei Nitrierung des  $\alpha$ -Naphthols.



Es kommt als Natrium-, Ammonium- und Calciumsalz in den Handel, die wasserlöslich sind. Das Ammoniumsalz ist auch alkohollöslich. Die wässrige Lösung schmeckt nicht bitter. Der Farbstoff wird oft in ausländischen Teigwaren (Maccaroni) gefunden, sollte aber, als giftig, zur Färbung von Nahrungsmitteln keine Verwendung finden.

Eingehende Tierversuche über die Wirkung des Martiusgelb haben Caze-neuve und Lépine<sup>5)</sup> und später Weyl<sup>6)</sup> angestellt. Vom Magen aus wirkt

<sup>1)</sup> Crookes, zitiert nach K. B. Lehmann, Methoden d. prakt. Hygiene. 2. Aufl. Wiesbaden 1901. S. 633.

<sup>2)</sup> J. Gadamer, Lehrb. d. chem. Toxikologie. Göttingen 1909. S. 406.

<sup>3)</sup> R. Höber u. F. Kempner, Biochem. Zeitschr. **11**, 107 (1908).

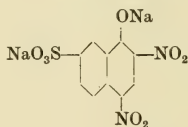
<sup>4)</sup> P. Römer, H. Gebb u. W. Löhlein, Archiv f. Ophthalmol. **87**, 28 (1914).

<sup>5)</sup> P. Caze-neuve, La coloration des vins. Paris 1886. p. 80.

<sup>6)</sup> Th. Weyl, Die Teerfarben. S. 67.

die Substanz bei Hunden brechenenerregend, nicht jedoch bei subcutaner oder intravenöser Applikation. Wirksame Dosen rufen Albuminurie, Fieber mit starkem Durst und Atemstörungen hervor. Die Tiere gehen unter stärkster Dyspnö zugrunde. Schon Gaben von 0,07 g des Natriumsalzes pro Kilogramm Hund an mehreren Tagen hintereinander gegeben, sind tödlich. Selbstversuche mit Martiusgelb sind von Vitali<sup>1)</sup> gemacht worden. Ganassini<sup>2)</sup> bestätigte die Ergebnisse von Vitali und prüfte noch andere gelbe Farbstoffe auf ihre Fähigkeit, künstlichen Ikterus hervorzurufen. Vitali beobachtete nach Einnahme von 0,05—0,3 g steigend durch 5 Tage nur Gelbfärbung der Conjunctiva. Erst Grammdosen an den folgenden Tagen verursachten Übelkeit, welche beim Aussetzen weiterer Gaben verschwand. 0,015 g erwiesen sich am Menschen durch mehrere Monate hindurch, täglich genommen, als unschädlich. Eine tödliche Vergiftung durch große Farbstoffmengen ist von Jacobson<sup>3)</sup> beschrieben. Der Farbstoff wird nach Weyl zum Teil unverändert im Harn ausgeschieden. Das Martiusgelb gelangt nach Versuchen von Ehrlich<sup>4)</sup> an Kaninchen, wie die meisten andern sauren Farbstoffe, bei intravenöser Injektion nicht ins Zentralnervensystem. Auch in Pflanzenzellen dringt es nach Ruhland<sup>5)</sup> nicht ein. Seine nicht unbeträchtliche entwicklungshemmende Wirkung auf Bakterien ist von Eisenberg<sup>6)</sup> und ferner von Römer, Gebb und Löhlein<sup>7)</sup> festgestellt worden.

### Naphtholgelb S.



Das Naphtholgelb S, auch Anilingelb, Echtgelb, Citronin A, Schwefelgelb S genannt, stellt die Sulfosäure des Martiusgelb dar und wird in Form der Kali- und Natronsalze hergestellt. Die leicht wasserlöslichen Salze dringen im Gegensatz zum Martiusgelb rasch in Pflanzenzellen ein (Ruhland), sind aber viel weniger giftig als dieses und können unbedenklich zur Färbung von Nahrungsmitteln Verwendung finden. Seine Wirksamkeit gegenüber Bakterien ist eine außerordentlich geringe (Eisenberg).

Versuche an Fröschen mit Naphtholgelb S sind neuerdings von Macht<sup>8)</sup> angestellt worden. 2 mg und mehr der Substanz pro Gramm Frosch (*Rana clamata*) haben entweder nur leicht depressorische Wirkung oder verursachen etwa nach 1 Stunde auftretende Krämpfe. Am enthirnten Frosch dagegen lösen schon Dosen von  $\frac{1}{2}$ —1 mg pro Gramm Tier in kurzer Zeit tetanische Krämpfe aus. Die Wirkung des Produktes gleicht hierin vollkommen derjenigen des Säurefuchsin (s. d.). Versuche am Warmblüter sind von Cazeneuve und Lépine (S. 84) und von Weyl (S. 71) unternommen

<sup>1)</sup> D. Vitali, Chem.-Ztg. 1894. Suppl. 2, 18.

<sup>2)</sup> D. Ganassini, Arch. di farmacol. speriment. 24, 336 (1918) cit. n. Malys Jahrb. 1918, S. 168.

<sup>3)</sup> Jacobson, zitiert nach Th. Weyl, Handb. d. Hyg. 2. Aufl. Leipzig 1913. 3, 248.

<sup>4)</sup> P. Ehrlich, Therap. Monatshefte 1887. S. 88.

<sup>5)</sup> W. Ruhland, Jahrb. f. wissenschaft. Botanik 51, 383 (1912).

<sup>6)</sup> Ph. Eisenberg, l. c. S. 490.

<sup>7)</sup> R. Römer, H. Gebb u. W. Löhlein, l. c. S. 18.

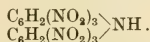
<sup>8)</sup> D. I. Macht, Journ. of Pharmacol. and exp. Therap. 3, 537 (1912).

worden. Dezigrammdosen subcutan und Grammdosen per os erwiesen sich an Hunden als unwirksam. Nach Gacon<sup>1)</sup> wird Naphtholgelb S von Hunden zum größten Teil im Darmkanal resorbiert und im Harn, teilweise oxydiert, ausgeschieden. An Menschen verursachen Mengen von 2—4 g des Farbstoffes Koliken und Diarrhöen.

Isomer mit dem Naphtholgelb S ist das nach Weyl (S. 74) gleichfalls ungiftige, als Farbstoff veraltete Brillantgelb (Schoellkopf).

### Aurantia.

Aurantia (Kaisergelb) ist das Ammoniak- oder Natronsalz des Hexanitrodiphenylamins



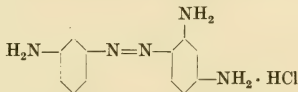
Der schön orangefarbene Farbstoff ist heute verlassen, da seine Herstellung und der fertige Farbstoff Hautausschläge hervorrufen können [Gnehm<sup>2)</sup>, Focke<sup>3)</sup>]. Aurantia wirkt nach den Tierversuchen von Chlopin<sup>4)</sup> und älteren (vgl. Weyl, S. 77) giftig. Dosen von 2—3 g können an Hunden Erbrechen hervorrufen. Der Harn der Versuchstiere wird dunkel und enthält Eiweiß.

Aurantia ist nach Ehrlich<sup>5)</sup> neurotrop, nach Ruhland<sup>6)</sup> auch lipoidlöslich, dringt aber trotzdem nicht in Pflanzenzellen ein. Seine Wirkung auf Bakterien hat Eisenberg (S. 490) geprüft.

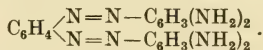
## II. Azofarbstoffe.

### Bismarckbraun.

Das Bismarckbraun (Vesuvium, Manchesterbraun, Phenylbraun) ist wie das Chrysoidin (s. d.) ein basischer Azofarbstoff, der durch Einwirkung von Natriumnitrit auf salzsaures m-Phenylendiamin entsteht. Das Produkt des Handels enthält salzsaures Triamidoazobenzol



besteht der Hauptmenge nach aber aus dem Chlorhydrat des Disazokörpers:



Das Salz löst sich mit brauner Farbe in Wasser und Alkohol. Zusatz von Salzsäure oder Natronlauge gibt einen braunen Niederschlag. Der Farbstoff löst sich, wie Overton<sup>7)</sup> angibt, leicht in Cholesterin-Benzol oder Lecithin-Benzol und wird von Protonen und Cerebrin schnell und stark gespeichert. Nach Ruhlands<sup>8)</sup> Versuchen dagegen — wohl mit einem anders zusammen-

<sup>1)</sup> P. Gacon, Action de l'organisme sur quelques dérivés sulfonés aromatiques. Thèse. Lyon 1901/02.

<sup>2)</sup> R. Gnehm, Berichte d. Deutsch. chem. Gesellsch. **9**, 1557 (1876).

<sup>3)</sup> Dr. Focke, Deutsche Vierteljahrsschr. f. öffentl. Gesundheitspflege **30**, 720 (1898).

<sup>4)</sup> G. W. Chlopin, Die Teerfarbstoffe. Jurjew 1903. (Russisch.) S. 116.

<sup>5)</sup> P. Ehrlich, Therap. Monatshefte 1887, S. 88.

<sup>6)</sup> W. Ruhland, Jahrb. f. wissenschaft. Botanik **51**, 418 (1912).

<sup>7)</sup> E. Overton, Jahrb. f. wissenschaft. Botanik **34**, 679 (1900).

<sup>8)</sup> W. Ruhland, Jahrb. f. wissenschaft. Botanik **46**, 21 (1908); Biochem. Zeitschr. **54**, 63 (1913).



gesetzten Handelspräparate — ist Bismarckbraun in Cholesterin-Xylol unlöslich, während es leicht in Pflanzenzellen eindringt.

Das Bismarckbraun ist relativ wenig giftig und wurde als Vitalfarbstoff zuerst von Brandt<sup>1)</sup> an Protozoen gebraucht. Seither fand es namentlich zur Färbung niederer Tiere ausgedehnte Verwendung, wie die Arbeiten von Martinotti<sup>2)</sup>, Kowalewsky<sup>3)</sup>, Cuénot<sup>4)</sup>, Fischel<sup>5)</sup>, Cohnheim<sup>6)</sup>, Garmus<sup>7)</sup> u. a. zeigen.

Die ersten Versuche an pflanzlichen Objekten mit Bismarckbraun hat Pfeffer<sup>8)</sup> angestellt. Wie dieser angibt, besitzt das Bismarckbraun für Spirogyren etwa die Giftigkeit des Methylenblaus (s. d.). Dagegen ist nach Eisenberg<sup>9)</sup> und Römer, Gebb und Löhlein<sup>10)</sup> die Wirksamkeit gegenüber Bakterien eine bei weitem geringere. Die Wirkung des Farbstoffes an Milzbrand und Staphylokokken haben auch schon Penzoldt und Beckh<sup>11)</sup> geprüft.

In Lösungen des Farbstoffes der Konzentration 1 : 3000—1 : 5000 halten sich nach den Versuchen von Brandt Amöben unter allmählicher Farbspeicherung mehrere Stunden lang. Nach Hofer<sup>12)</sup> sind Verdünnungen des Farbstoffes 1 : 20 000—1 : 30 000, worin noch Vitalfärbung von Protozoen stattfindet, für diese dauernd unschädlich. Für Kaulquappen sind dagegen nach den Versuchen von Höber<sup>13)</sup> noch die Verdünnungen 1 : 100 000 stark giftig. In schwächeren ungiftigen Lösungen wird der Farbstoff vom Darmepithel der Tiere resorbiert und lagert sich in dessen Zellen in Form feiner Granula ab. Temporären resorbieren den in Substanz in den Rückenlymphsack verbrachten Farbstoff und scheiden ihn durch die Nieren aus. Der feinere, von Höber und Königsberg<sup>14)</sup> untersuchte Mechanismus der Farbstoffausscheidung ist beim Toluidinblau (s. d.) genauer beschrieben. Bismarckbraun ist nach Garmus<sup>7)</sup> in  $\frac{1}{2}$ proz. Lösung für Frösche ziemlich giftig. Beim Warmblüter passiert der Farbstoff bei Eingabe größerer Dosen unverändert die Niere (Weyl, S. 107). Außerdem wird er aber auch nach Versuchen von v. Möllendorff<sup>15)</sup> an weißen Mäusen bei subcutaner Applikation zum Teil in den Magendarmkanal ausgeschieden. Bei intravenöser Injektion kommt nach Ehrlich<sup>16)</sup> bei Kaninchen Färbung der Hirnrinde zustande.

Versuche über die Giftigkeit des Bismarckbrauns sind von Weyl (S. 105) an Hunden angestellt worden. An diesen können Dosen von 0,35 g pro Kilogramm Tier, per os verabreicht, Erbrechen und Albuminurie bewirken. Weitere Störungen wurden auch durch größere Gaben (0,5 g pro Kilogramm) nicht hervorgebracht. Subcutan erwiesen sich Mengen von 16 mg pro Kilogramm als unschädlich.

<sup>1)</sup> K. Brandt, Biol. Centralbl. **1**, 202 (1881/82).

<sup>2)</sup> G. Martinotti, Zeitschr. f. wissenschaftl. Mikroskopie **5**, 305 (1888).

<sup>3)</sup> A. Kowalewsky, Biol. Centralbl. **9**, 33 (1889).

<sup>4)</sup> L. Cuénot, Arch. de Biol. **12**, 683 (1892) und spätere Arbeiten.

<sup>5)</sup> A. Fischel, Unters. üb. vitale Färbung v. Süßwassertieren. Leipzig 1908. S. 27.

<sup>6)</sup> O. Cohnheim, Zeitschr. f. physiol. Chemie **80**, 105 (1912).

<sup>7)</sup> A. Garmus, Zeitschr. f. Biol. **58**, 201 (1912).

<sup>8)</sup> W. Pfeffer, Unters. a. d. botan. Institut zu Tübingen **2**, 262 (1886).

<sup>9)</sup> Ph. Eisenberg, Centralbl. f. Bakt. u. Parasitenk. **71**, 489 (1913).

<sup>10)</sup> P. Römer, H. Gebb u. W. Löhlein, Archiv f. Ophthalmol. **87**, 17 (1914).

<sup>11)</sup> F. Penzoldt, Archiv f. experim. Pathol. u. Pharmakol. **26**, 310 (1890). — A. Beckh, Diss. Erlangen 1889.

<sup>12)</sup> B. Hofer, Jenaische Zeitschr. f. Naturwissensch. **24**, 159 (1890).

<sup>13)</sup> R. Höber, Archiv f. d. ges. Physiol. **86**, 204 (1901).

<sup>14)</sup> R. Höber u. A. Königsberg, Archiv f. d. ges. Physiol. **108**, 325 (1905).

<sup>15)</sup> W. von Möllendorff, Deutsche med. Wochenschr. 1913, S. 1631.

<sup>16)</sup> P. Ehrlich, Therap. Monatshefte 1887, S. 88.

Der Farbstoff hemmt in vitro nicht die peptische, aber die pankreatische Verdauung, während das ihm nahestehende Chrysoidin ohne Einfluß auf die Verdauungsfermente ist [Simons<sup>1)</sup>].

Bismarckbraun gehört nach Blaschkow<sup>2)</sup> zu denjenigen Farben, welche Hautausschläge hervorrufen können.

### Echtbraun G.

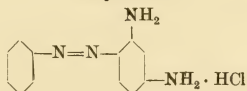
Echtbraun G ist ein saurer Azofarbstoff, entstehend durch Diazotieren von Sulfanilsäure und  $\alpha$ -Naphthol. Innerliche Darreichung in Gaben von mehreren Gramm täglich verursachen an Hunden Durchfälle. Subcutane Dosen von 0,1 g sind unwirksam (Weyl, S. 124).

### Chrysamin.

Chrysamin G wird aus Benzidin und Salicylsäure, Chrysamin R aus dem homologen Tolidin und Salicylsäure dargestellt. Die beiden sauren Azofarbstoffe lösen sich als Natriumsalze in Wasser mit braungelber Farbe.

Chrysamin ist von 24, von Eisenberg<sup>3)</sup> an Bakterien geprüften, sauren Azofarbstoffen der wirksamste und übertrifft das basische Bismarckbraun, ist aber etwa 10mal schwächer entwicklungshemmend für grampositive Bakterien als Chrysoidin. Chrysamin G dringt nach Ruhland<sup>4)</sup> nicht in Pflanzenzellen ein. Chrysamin R ist nach den Versuchen von Weyl (S. 133) für Hunde sicherlich per os in Grammdosen, wahrscheinlich auch subcutan in Dezigrammdosen unschädlich.

### Chrysoidin.



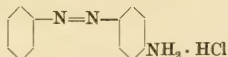
Das Chrysoidin ist ein basischer Azofarbstoff, welcher durch Diazotieren von Anilin und m-Phenylendiamin gewonnen wird. Es ist ein Diamidoazobenzol oder Phenylazo-m-Phenylendiamin und kommt als ein in Wasser mit braungelber Farbe lösliches Chlorhydrat in den Handel.

Der Farbstoff ist nach Weyl (S. 116) in den Gaben von 1 g pro die Hunden verabreicht (per os) ungiftig. Größere Dosen machen geringfügige Albuminurie, wobei der Farbstoff zum Teil im Harn ausgeschieden wird. Nach Blaschkow<sup>2)</sup> soll derselbe Dermatitis hervorrufen. Chrysoidin ist neurotrop wie das Bismarckbraun (Ehrlich) und wird von Kaulquappen wie jenes im Darm resorbiert (Höber). Chrysoidin ist nach Balfour<sup>5)</sup> für Fische stark giftig und wurde von Balfour und Neave bei experimentellen Trypanosomeninfektionen therapeutisch versucht.

### Gelb.

Die verschiedenen im Handel befindlichen gelben Azofarbstoffe besitzen nur geringe pharmakologische Bedeutung. Über die folgenden Produkte existieren einige hier interessierende Angaben:

Anilingelb (Spritgelb)



<sup>1)</sup> Fr. D. Simons, Journ. Amer. Chem. Soc. **19**, 744; zitiert nach Malys Jahresber. d. Tierchemie **27**, 371 (1897).

<sup>2)</sup> A. Blaschkow, Deutsche med. Wochenschr. 1891, S. 1241.

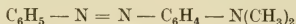
<sup>3)</sup> Ph. Eisenberg, Centralbl. f. Bakt. u. Parasitenk. **70**, 490 (1913).

<sup>4)</sup> W. Ruhland, Jahrb. f. wissenschaft. Botanik **51**, 383 (1912).

<sup>5)</sup> Balfour, zitiert nach H. Weber, Zeitschr. f. experim. Pathol. u. Ther. **4**, 612 (1907).

ist der einfachste Azofarbstoff, der gewonnen wird durch Diazotieren von Anilin. Er ist in Wasser kaum, besser in Alkohol löslich. Im Tierversuch wurde das Produkt von Weyl<sup>1)</sup> geprüft und erwies sich hier bei innerlicher Verabreichung als giftig. Der fertige Farbstoff soll nach Focke<sup>2)</sup> keine Hautausschläge hervorrufen. Seiner Konstitution nach ist der Farbstoff salzsaures Amidoazobenzol. Sein Homologes, das Amidoazotoluol, hat neuerdings im Anschluß an Beobachtungen von Fischer am Biebricher Scharlach (vgl. Sudan) medizinische Bedeutung erlangt.

Buttergelb ist in Basenform ein in Wasser unlöslicher, in Alkohol, Fetten und Säuren löslicher Azofarbstoff, welcher zum Färben von Kunstbutter Verwendung findet. Er stellt ein Dimethylamidoazobenzol der Zusammensetzung



dar, und ist nach Weyls<sup>3)</sup> Angaben für Kaninchen ungiftig. Dagegen ist das Produkt nach Chlopin<sup>4)</sup> giftig. Hunde starben nach einmaliger Gabe von 3 g oder wiederholten Gaben von 2 g innerlich an Herzlähmung. Nach Weyls<sup>5)</sup> persönlicher Erfahrung verursacht es Hautausschläge.

Praktisch ungiftig sind dagegen die folgenden sauren Farbstoffe:

Echtgelb S (Säuregelb). Dieser Farbstoff stellt das Natronsalz der Amidoazobenzoldisulfosäure dar. Echtgelb soll nach Weber<sup>6)</sup> noch in großer Verdünnung die Pepsinverdauung in vitro hemmen.

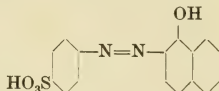
Echtgelb R (Jaune solide), eine Amidoazotoluolsulfosäure, wurde von Cazeneuve und Lépine<sup>7)</sup> Hunden bis zu 10 g auf einmal per os wiederholt verabreicht, jedoch ohne Wirkung. Auch am Menschen erwiesen sich 2—4 g als unschädlich. Eine von Chlopin (S. 151) untersuchte Marke von Echtgelb R machte am Hunde Albuminurie.

Azarin S ist nach Weyl (S. 121) für Hunde per os unschädlich, subcutan aber giftig. Ungiftig ist nach Chlopin (S. 128) für Hunde Azogelb 3 G (Indischgelb).

### Orange.

Eine ganze Anzahl orangeroter Azofarbstoffe, welche unter den Namen Orange I (Tropäolin 000), Orange II (Mandarin), Orange III (Methylorange), Orange IV (Diphenylaminorange) u. a. m. im Handel sind, wurden, wenn auch nicht eingehend, auf ihre Wirkung im Tierversuch geprüft.

Orange I ( $\alpha$ -Naphtholorange, Tropäolin 000 Nr. 1)



wird gewonnen aus Sulfanilsäure und  $\alpha$ -Naphthol. Es ist in Alkohol und Wasser mit orangeroter Farbe löslich und wird durch Natronlauge kirschrot.

Tierversuche mit dem Farbstoff sind von Cazeneuve und Lépine (S. 79) angestellt worden. Längere Fütterung von Hunden mit Gaben von 0,5 g bis zu 4 g pro Dosi machten keinerlei Erscheinungen. Auch intravenös sind 3 g ohne Wirkung, und erst die doppelte Menge ist tödlich. Das Produkt beeinträchtigt nach Simons<sup>8)</sup> die peptische Verdauung in vitro. Selbst 1proz. Lösungen dieses und des folgenden Produktes hemmen nach Eisenberg<sup>9)</sup> die Entwicklung von Bakterien nicht. Als Sulfosäuren sind die Produkte nach Ehrlich<sup>10)</sup> auch nicht neurotrop. Im Tierkörper wird der Farbstoff nach Sisley und Porcher<sup>11)</sup> weitgehend zerlegt, und es findet sich Sulfanilsäure im Harn.

<sup>1)</sup> Th. Weyl, Handb. d. Hygiene, 2. Aufl., **3**, 261 (1913).

<sup>2)</sup> Dr. Focke, Deutsche Vierteljahrsschr. f. öffentl. Gesundheitspflege **30**, 720 (1898).

<sup>3)</sup> Th. Weyl, Deutsche med. Wochenschr. 1887.

<sup>4)</sup> G. W. Chlopin, Die Teerfarben. S. 138.

<sup>5)</sup> Th. Weyl, Handb. d. Hygiene, I. c. S. 254.

<sup>6)</sup> H. A. Weber, Journ. Amer. Chem. Soc. **18**, 1092; zit. nach Malys Jahresber. d. Tierchemie **26**, 385 (1896).

<sup>7)</sup> P. Cazeneuve, La coloration des vins. Paris 1886. p. 85.

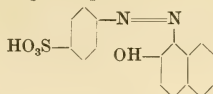
<sup>8)</sup> Fr. D. Simons, I. c.

<sup>9)</sup> Ph. Eisenberg, I. c. S. 490.

<sup>10)</sup> P. Ehrlich, Therap. Monatshefte 1887, S. 88.

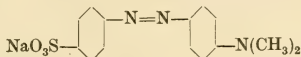
<sup>11)</sup> P. Sisley et Ch. Porcher, Compt. rend. de l'Acad. des Sc. **152**, 1062 (1911); zit. nach Malys Jahresber. d. Tierchemie **41**, 850 (1911).



Orange II ( $\beta$ -Naphtholorange, Tropäolin 000 Nr. 2, Mandarin)

wird aus Sulfanilsäure und  $\beta$ -Naphthol dargestellt. Es ist in Wasser und Alkohol ebenfalls gelblich löslich und wird durch Lauge dunkelbraun. Im Gegensatz zu Orange I ist das, gewöhnlich Mandarin genannte, Orange II nach den übereinstimmenden Versuchen verschiedener Autoren sicherlich giftig. Nach Weyl (S. 110) sind Grammdosen für Kaninchen und Hunde tödlich. Chlopin (S. 132) beobachtete am Hunde bei 2 g-Gaben Erbrechen und Durchfall. Im Selbstversuch<sup>1)</sup> wirkten schon Mengen von 0,2 g giftig. Gaben von 0,1 g dagegen sollen nach Frentzel<sup>2)</sup> für den Menschen unschädlich sein. Fütterungsversuche an Hunden hat auch Meyer<sup>3)</sup> mit dem Farbstoff angestellt. Vom Frosch wird unter die Haut gebrachter Farbstoff resorbiert und durch die Niere ausgeschieden [Höber<sup>4)</sup>].

## Orange III

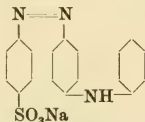


wird gewöhnlich Methylorange oder Helianthin genannt, ist in Alkohol unlöslich, in Wasser mit goldgelber Farbe löslich, wird durch Lauge nicht in der Farbe verändert, durch Säure fuchsinrot gefärbt und dient als Indicator. Es wird aus Sulfanilsäure und Dimethylanilin dargestellt.

Der Farbstoff dringt, wie schon Pfeffer<sup>5)</sup> fand und Overton<sup>6)</sup> und Ruhland<sup>7)</sup> bestätigten, gut in Pflanzenzellen ein. Konzentrationen von 0,01% sind nach Pfeffer für Spirogyren nur wenig schädlich. Nach 24stündiger Einwirkung erscheint der Farbstoff in der Zelle als rötlicher feinkörniger Niederschlag gespeichert. In Wurzelhaaren von Trianea färbt sich das strömende Protoplasma orange-gelb. Citronensäurezusatz bewirkt Rotfärbung. Der Farbstoff ermöglicht demnach die Prüfung auf saure und alkalische Reaktion in der lebenden Zelle. Für Kaulquappen ist der Farbstoff nach Martinotti<sup>8)</sup> nur wenig schädlich. Resorption und Ausscheidung des Farbstoffes an der Weinbergschnecke hat Cuénot<sup>9)</sup> studiert.

Methylorange ist nach den Versuchen von Chlopin (S. 144) für Hunde giftig. Nach wiederholten Dosen von 2 g erbrechen die Tiere, ihr Harn wird gefärbt, und es stellen sich Lähmungserscheinungen ein. Chlopin vermutet eine Schädigung des Rückenmarkes durch den Farbstoff. Für die menschliche Haut erwies er sich in länger ausgedehnten Versuchen (19 Tage), wobei mit dem Farbstoff imprägnierte Binden um den Arm getragen wurden, als unschädlich.

Orange IV, auch Diphenylaminorange und Tropäolin OO genannt,



wird aus Sulfanilsäure und Diphenylamin gewonnen. Es ist in Wasser und Alkohol löslich und gibt mit Natronlauge gelben, mit Salzsäure violetten Niederschlag.

Das Produkt ist im Tierversuch von Weyl (S. 117) geprüft und wenig giftig gefunden worden. Dosen von 5–15 g wurden Hunden per os gegeben: Dabei färbte sich

<sup>1)</sup> G. W. Chlopin, l. c. S. 133; Derselbe, Zeitschr. f. Unters. d. Nahr.- u. Genußm. **5**, 241 (1902).

<sup>2)</sup> J. Frentzel, Zeitschr. f. Unters. d. Nahr.- u. Genußm. **4**, 968 (1901).

<sup>3)</sup> G. M. Meyer, Journ. Amer. Chem. Soc. **29**, 892 (1907); zit. nach Biochem. Zentralbl. **6**, 690 (1907).

<sup>4)</sup> R. Höber, Biochem. Zeitschr. **20**, 86 (1909).

<sup>5)</sup> W. Pfeffer, Unters. a. d. botan. Inst. zu Tübingen **2**, 266 (1886/88).

<sup>6)</sup> E. Overton, Jahrb. f. wissensch. Botanik **34**, 671 (1900).

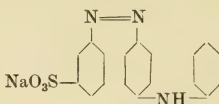
<sup>7)</sup> W. Ruhland, Jahrb. f. wissensch. Botanik **51**, 383 (1912).

<sup>8)</sup> G. Martinotti, Zeitschr. f. wissensch. Mikroskopie **5**, 305 (1888).

<sup>9)</sup> L. Cuénot, Arch. de Biol. **12**, 683 (1892).

der Harn schwarz und enthielt Eiweiß. Sonstige Vergiftungserscheinungen traten nicht auf, auch nicht bei subcutaner Injektion. An Bakterien ist der Farbstoff nach Eisenberg (S. 490) kaum wirksam.

Metanilgelb (Orange MN, Tropäolin G)



ist dem Orange IV isomer und stellt das entsprechende Metaderivat dar. Es wird aus m-Sulfanilsäure und Diphenylamin gewonnen und ist in Wasser und Alkohol orange-gelb löslich. Natronlauge verändert die Farbe nicht. Salzsäure färbt fuchsinrot.

Nach Weyl (S. 119) ist das Produkt giftig: Die tödliche Dose innerlich beträgt etwa 0,5 g pro Kilogramm Hund. Nach Chlopins (S. 141 Versuchen, wohl mit einer andern Handelsmarke, sind dagegen Dosen von 2—3 g täglich für Hunde per os ungiftig. Im Selbstversuch hatten Gaben von 0,2 g keine Wirkung.

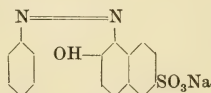
Chrysoin (Goldgelb, Tropäolin O) wird aus Sulfanilsäure und Resorcin gewonnen. Es ist in Wasser löslich. Gaben von 2 g innerlich sind für Hunde unschädlich. Ebenso ist es unschädlich für die menschliche Haut (Chlopin, S. 130).

Orange G (Patentorange, Anilinorange) wird hergestellt aus Anilin und  $\beta$ -Naphthol- $\gamma$ -disulfosäure. Es ist einer der besten Protoplasmafärbstoffe für die mikroskopische Technik und z. B. in der Ehrlichschen Triacidmischung enthalten. Der Farbstoff dringt nach Ruhland<sup>1)</sup> leicht in Pflanzenzellen ein. In Chlopins (S. 123) Versuchen an Hunden erwies sich derselbe in Dosen von 1—3 g innerlich als unwirksam. Er verursacht auch keine Hautreizung am Menschen.

### Ponceau und Bordeaux.

Über die hier aufgeführten sauren Azofarbstoffe läßt sich im allgemeinen sagen, daß sie als Sulfosäuren wenig wirksam sind. An Bakterien sind selbst 1proz. Lösungen von Azorubin nach Eisenberg<sup>2)</sup>, von Ponceau R und Bordeaux nach Römer, Gebb, Löhlein<sup>3)</sup> ohne Wirkung. Für Paramazien sind dagegen nach Tappeiner und Jodlbauer<sup>4)</sup> die den unten genannten nahestehenden Farbstoffe Azobordeaux und Azofuchsin S in Konzentration 1 : 500 tödlich, und erst 1 : 1000 ist unwirksam. Azorubin und Amarant (Bordeaux S) dringen trotz ihres sauren Charakters gut in Pflanzenzellen ein [Ruhland<sup>5)</sup>], nicht dagegen Ponceau R und „Bordeauxrot“ wohl Ehtrot B (Overton<sup>6)</sup>). Ponceau 2R und Ehtrot B werden nach Höber<sup>7)</sup> aber von der Froschniere aufgenommen und ausgeschieden.

Ponceau 4 GB (Brillantorange G)



ist das Natronsalz einer Diazobenzol- $\beta$ -Naphtholsulfosäure. Es löst sich in Wasser und Alkohol mit orange-gelber Farbe.

Weyl (S. 113) gab Hunden Dosen von 2—4 g mit der Schlundsonde ohne sichtbare Wirkung. Der Harn blieb ungefärbt.

Ponceau R und 2R. Dieser Farbstoff wird aus Xylidin und  $\beta$ -Naphtholdisulfosäure gewonnen. Er löst sich in Wasser leicht mit gelbroter Farbe. In Alkohol ist er unlöslich. Im Tierversuch wurde er von Cazeneuve und Lépine (S. 77) geprüft. Innerliche Gaben bis zu 4 g hatten an Hunden keine Wirkung. Auch intravenös erwies sich diese Menge als ungiftig. Erst die doppelte Dose war tödlich. Auch nach Chlopin (S. 150)

<sup>1)</sup> W. Ruhland, Jahrb. f. wissensch. Botanik **51**, 382 (1912).

<sup>2)</sup> Ph. Eisenberg, Centralbl. f. Bakt. u. Parasitenk. **71**, 490 (1913).

<sup>3)</sup> P. Römer, H. Gebb und W. Löhlein, Archiv f. Ophthalmol. **87**, 29 (1914).

<sup>4)</sup> H. v. Tappeiner und A. Jodlbauer, l. c. S. 40.

<sup>5)</sup> W. Ruhland, Jahrb. f. wissensch. Botanik **51**, 383 (1912).

<sup>6)</sup> E. Overton, Jahrb. f. wissensch. Botanik **34**, 671 (1900).

<sup>7)</sup> R. Höber, Biochem. Zeitschr. **20**, 86 (1909).

ist der Farbstoff ungiftig. Nach Gacon<sup>1)</sup> wird Ponceau 2R von Hunden größtenteils im Darmkanal resorbiert und unter teilweiser Oxydation im Harn ausgeschieden.

Echtrot B (Bordeaux B, R und G) wird erhalten aus  $\alpha$ -Naphthylamin und  $\beta$ -Naphtholdisulfosäure. Es löst sich in Wasser und Alkohol mit blauroter Farbe.

Der Farbstoff, welcher gleichfalls von Cazeneuve und Lépine (S. 76) geprüft wurde, erwies sich in Gaben von 4 g per os oder intravenös als unwirksam. Der Harn der Versuchstiere bleibt farblos. Tägliche Dosen von 1,5 g werden vom Menschen reaktionslos ertragen.

Echtrot (Roccellinsulfosäure, Rouge soluble) wird dargestellt aus Naphthionsäure und  $\beta$ -Naphtholdisulfosäure. Der wasserlösliche Farbstoff wurde auf seine Giftigkeit von Cazeneuve und Lépine (S. 54) eingehend geprüft. Goldfische, welche in starker Farblösung einen Monat lang gehalten wurden, zeigten keine Schädigung. Ihre Organe färbten sich nicht. Hunden wurde bis zu 10 g innerlich, einem Schwein bis zu 20 g innerlich gegeben ohne jegliche Wirkung. Harn und Kot waren normal und ungefärbt. Intravenöse Infusion einer Lösung des Farbstoffes erwies sich in der Menge von 0,125 g pro Kilogramm Tier gleichfalls als unschädlich. Hierbei zeigte der Harn des Versuchstieres mehrere Tage lang Rotfärbung. Er enthielt kein Eiweiß. Im Selbstversuch konnte Cazeneuve durch wiederholte Dosen von 1 g keine Wirkung an sich konstatieren. Selbst mehrfache Gaben von 6 g hatten am Menschen keine Wirkung. Auch Nierenkranke zeigten keinerlei Schädigung durch den Farbstoff, der im Körper offenbar weitgehend zerstört wird.

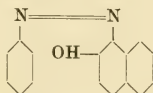
Amarant (Bordeaux S, Rouge pourpre, Naphtholrot S), gewonnen aus Naphthionsäure und  $\beta$ -Naphtholdisulfosäure, unterscheidet sich von dem vorhergehenden Produkte durch das Plus einer Sulfogruppe. Hunde zeigten in Versuchen von Cazeneuve und Lépine (S. 74) bei innerlicher Gabe von 4 g täglich keine Wirkung. Der Harn wird nicht gefärbt. Intravenös wurden selbst Mengen von 6 g als unschädlich erkannt. Wie beim Azorubin färbt sich hierbei der Harn. Ein gesunder Mensch nahm 14 Tage lang 6 g des Farbstoffes pro die ohne Wirkung. Harn und Kot waren ungefärbt. Dieser Farbstoff wurde mit demselben Resultat auch von Meyer<sup>2)</sup> an Hunden geprüft.

### Sudan.

Sudanfarbstoffe sind in Wasser unlösliche, in Alkohol, Chloroform, Fetten usw. lösliche Diazofarbstoffe. Diese Fettfarben besitzen keine salzbildende Gruppe und werden darum von Michaelis<sup>3)</sup> als „indifferente“ Farben den basischen und sauren gegenübergestellt.

Sudan G, hergestellt aus Anilin und Resorcin, löst sich in Alkohol mit gelber Farbe; Sudan I, aus Anilin und  $\beta$ -Naphthol, mit orangegelber; Sudan II, aus Xylidin und  $\beta$ -Naphthol, mit gelbroter, und Sudan III, aus Amidoazobenzol und  $\beta$ -Naphthol, ebenso wie Sudan IV, aus o-Amidoazotoluol und  $\beta$ -Naphthol, mit roter Farbe.

Sudan I (Spritorange, Scharlach B)



Während Sudan G und Sudan II, abgesehen von einer vergleichenden Untersuchung mit Sudan IV, pharmakologisch nicht geprüft zu sein scheinen, ist Sudan I, ein Anilinazo- $\beta$ -Naphthol, von Weyl (S. 107) an Hunde verfüttert worden, und zwar in Dosen von 2 und 5 g. Diese Mengen verursachen geringe Albuminurie, haben aber sonst keine Giftwirkung. Der Harn der Versuchs-

<sup>1)</sup> P. Gacon, Action de l'organisme sur quelques dérivés sulfonés aromatiques. Thèse. Lyon 1901/02.

<sup>2)</sup> G. M. Meyer, Journ. Amer. Chem. Soc. **29**, 892 (1907); zit. nach Biochem. Zentralbl. **6**, 690 (1907).

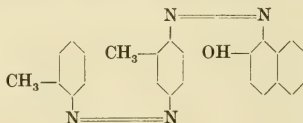
<sup>3)</sup> L. Michaelis, Virchows Archiv **164**, 269 (1901).



tiere war dunkelbraun und enthielt wohl einen Teil des Farbstoffes in veränderter Form. Die Hauptmenge desselben ging unverändert im Kote ab.

Sudan III (Scharlach R, Fettponceau G), ein Amidoazobenzolazo- $\beta$ -Naphthol, ist von Daddi<sup>1)</sup>, der noch dunkler gefärbte Sudan IV von Michaelis<sup>2)</sup> als Fettfarbstoff in die histologische Technik eingeführt worden, an Stelle des früher gebrauchten, aus der Alkannawurzel gewonnenen Alkannins, eines Anthracenderivates. Daddi hat Sudan III in ölicher Lösung mehrere Tage lang Kaninchen, Meerschweinchen, Hühnern und Tauben im Futter gereicht und dabei beobachtet, daß sich nur das Fettgewebe der Tiere rot färbt, die Eingeweide aber ungefärbt bleiben. Nach Corper<sup>3)</sup> tritt Fettfärbung besser ein bei Fütterung als bei parenteraler Zufuhr in ölicher Lösung. Die Fettfarben gehen nach Mendel und Daniels<sup>4)</sup> außer ins Fettgewebe in das Knochenmark, nicht aber in das Zentralnervensystem über und können die Milch färben. Letzteres dürfte jedoch nicht die Regel sein: Corper wenigstens konnte solches nicht beobachten. Dieser fand auch, wie Mendel und Daniels, keinen Übergang von Sudan durch die Placenta auf den Foetus. Langausgedehnte Fütterungsversuche mit dem Farbstoff erwiesen ihn als unschädlich (Corper). Bei Fettleber (Phosphorvergiftung usw.) enthält das Organ nur wenig Farbstoff, da derselbe durch die Galle ausgeschieden wird (Mendel und Daniels). Die Tatsache, daß Sudan III auch in Galle, Glycerin und Glycerinnatronseife löslich ist, verwertete Pflüger<sup>5)</sup> als Stütze seiner Fettresorptionstheorie gegen Hofbauer<sup>6)</sup>.

Sudan IV, (C<sub>24</sub>H<sub>20</sub>N<sub>4</sub>O), auch Fettponceau R, Biebricher Scharlach R (medicinale) genannt,



ist ein Amidoazotoluolazo- $\beta$ -Naphthol, ein Farbstoff, welcher neuerdings medizinische Bedeutung gewonnen hat auf Grund der Beobachtung von Fischer<sup>7)</sup>, daß Injektion desselben in ölicher Lösung, als sog. „Scharlachöl“, am Kaninchenohr atypisches Epithelwachstum hervorruft. In Form einer 8proz. Salbe wird der Farbstoff nach Schmieden<sup>8)</sup> therapeutisch zur Anregung der Epithelneubildung, namentlich bei Verbrennungen, verwandt. Auch bei Substanzverlusten der Cornea findet unter dem Gebrauch der Scharlachsalmbe nach Wolfram und Cords<sup>9)</sup> rasche Regeneration des Gewebes statt. Experimentelle Injektion von Scharlachöl ins Auge erzeugte in Versuchen von Schreiber und Wengler<sup>10)</sup> Sekundärglaukom und echte Hypertrophie und Mitosen-

<sup>1)</sup> L. Daddi, Arch. ital. de Biol. **26**, 143 (1896).

<sup>2)</sup> L. Michaelis, l. c.

<sup>3)</sup> H. J. Corper, Journ. of infection. diseases **11** (1912); zit. nach Biochem. Zentralbl. **14**, 892 (1913).

<sup>4)</sup> L. B. Mendel and A. L. Daniels, Proc. Soc. exp. Biolog. a. Medic. **8**, 126 (1911); Journ. of Biol. Chemistry **13**, 71 (1912).

<sup>5)</sup> E. Pflüger, Archiv f. d. ges. Physiol. **81**, 375 (1900).

<sup>6)</sup> L. Hofbauer, Archiv f. d. ges. Physiol. **81**, 263 (1900).

<sup>7)</sup> B. Fischer, Münch. med. Wochenschr. 1906, S. 2041.

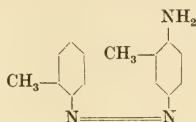
<sup>8)</sup> V. Schmieden und E. Hayward, Deutsche Zeitschr. f. Chir. **112**, 467 (1911). Hier ausführliche Literaturangaben über den Gegenstand.

<sup>9)</sup> M. Wolfram und R. Cords, Münch. med. Wochenschr. 1909, S. 242.

<sup>10)</sup> L. Schreiber und F. Wengler, Münch. med. Wochenschr. 1908, S. 1854.

bildung in den Ganglienzellen. Hervorgehoben sei hier, daß, trotz der Ähnlichkeit der Epithelwucherung durch Sudan IV mit dem mikroskopischen Befunde des Carcinoms, weder experimentell noch klinisch jemals eine echte Krebsbildung durch Scharlachfarbstoffe festgestellt wurde. An Mäusetumoren fand Werner<sup>1)</sup>, daß Scharlachöl deutliche Vergrößerung bewirkt. Der Farbstoff, in Alkohol gelöst, bringt jedoch die Neoplasmen zum Absterben, wobei später ihre Abstoßung erfolgt.

Ein solcher Wachstumsreiz, wie er hier beim Sudan IV gefunden wurde, ist nicht auf dieses Produkt beschränkt. Nach Fischer besitzt auch Sudan III diese Wirkung. Nicht dagegen nach Hayward<sup>2)</sup> Sudan I und Sudan G. In ausgeprägtester Weise kommt sie aber einem Bestandteil des Farbstoffes, dem o-Amidoazotoluol



zu, einem rotbraunen Pulver, welches auch in Wasser unlöslich, in Alkohol und Fetten löslich ist. Dieses Produkt ist hinsichtlich des Wachstumsreizes sogar wirksamer als Sudan IV, aber auch giftiger als dieser.

Vergleichende Versuche an Meerschweinchen unter subcutaner Injektion öligem Lösungen und Suspensionen von Sudan IV und Amidoazotoluol hat Scheele<sup>3)</sup> angestellt. Sudan IV erwies sich selbst in großen Dosen und trotz teilweiser, aus der Färbung des Körperfettes ersichtlicher Resorption, als ungiftig. Um die Injektionsstellen herum bilden sich Abscesse. Toxisches Erythem bei äußerlicher Anwendung sah Sachs<sup>4)</sup>. Amidoazotoluol scheint zwar bei subcutaner Anwendung weniger giftig zu sein als per os; doch zeigt es immerhin am Meerschweinchen Giftwirkungen, namentlich Nierenschädigung. Es wird im Harn ausgeschieden. An Hunden, denen die Substanz in ölgiger Suspension mit der Schlundsonde gegeben wurde, stellte Curschmann<sup>5)</sup> fest, daß die tödliche Dose pro Kilogramm Tier 0,3 g beträgt. Die Tiere bekommen Durchfälle, dunkelgefärbten Harn, werden stark cyanotisch und im Blute findet sich in vivo Methämoglobin. 0,2 g pro Kilogramm Tier bringen auch noch Vergiftungserscheinungen hervor, aber die Tiere erholen sich wieder. Durch entsprechend größere Dosen wäre solche Giftwirkung auch beim Sudan IV zu erwarten, und in der Tat sind am Menschen in Fällen ausgedehnter Verbrennungen, bei Verwendung großer Mengen der Scharlachsalbe von Gurb ski<sup>6)</sup> und auch von Lyle<sup>7)</sup> Zeichen von „Anilinvertgiftung“ (Cyanose, cerebrale Erscheinungen) gesehen worden. Diese Beobachtungen aber sind Ausnahmen: Sonst sind, selbst bei Einbringung großer Mengen des Farbstoffes und des Amidoazotoluols in Wundhöhlen, keine Giftwirkungen am Menschen bemerkt worden.

Um das Amidoazotoluol ungiftiger zu machen, wurde daraus durch

<sup>1)</sup> R. Werner, Münch. med. Wochenschr. 1908, S. 2267.

<sup>2)</sup> E. Hayward, Münch. med. Wochenschr. 1909, S. 1836.

<sup>3)</sup> K. Scheele, Giftigkeit von Scharlachfarbstoffen. Diss. Berlin 1912.

<sup>4)</sup> O. Sachs, Wien. klin. Wochenschr. 1917, S. 1013.

<sup>5)</sup> F. Curschmann, Therap. Monatshefte 25, 717 (1911).

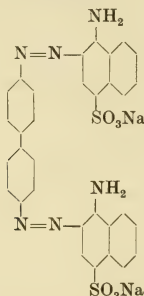
<sup>6)</sup> St. Gurb ski, Zentralbl. f. Chir. 1910, S. 1550.

<sup>7)</sup> Lyle, Korrespondenzbl. f. Schweiz. Ärzte 1913, Nr. 4; zit. nach Pharmaz. Centralhalle 1913, S. 285.

Acetylierung ein Derivat, das Azodermin (Pellidol), hergestellt, welches im Tierversuch nach Curschmann selbst bei 0,5 g pro Kilogramm Tier (Hund) keine Blutveränderung oder sonstige Giftwirkung zeigte.

Epithelwucherung am Kaninchenohr rufen nach Stöber<sup>1)</sup> noch viele andere aromatische Produkte wie Amidoazobenzol (Anilingelb s. d.), p-Toluidin,  $\alpha$ -Naphthylamin hervor, Substanzen, welche vielleicht eine Rolle spielen in der Genese von Blasentumoren bei Anilinarbeitern (vgl. S. 1205). Erwähnt sei an dieser Stelle, daß nach Sachs<sup>2)</sup> auch andere Anilinfarben die von Fischer am Kaninchenohr beschriebene Wirkung besitzen, nach Stöber und Wacker<sup>3)</sup> auch Pyridin, Indol und Skatol in Fett gelöst und endlich, wie Wacker und Schmincke<sup>4)</sup> fanden, auch Fette allein schon in dieser Weise wirksam sind, sobald sie freie Fettsäure enthalten.

### Kongorot.



Das Kongorot (Dianilrot R) ist ein Disazofarbstoff, welcher aus Benzidin und naphthionsaurem Natron entsteht und seiner Konstitution nach ein benzidindisazobinaphthylaminsulfosaures Natron darstellt. Es bildet ein rotbraunes in Wasser leicht lösliches Pulver, das sehr säureempfindlich ist und mit verdünnter Salzsäure oder Schwefelsäure einen blauen Niederschlag gibt. Saure Salze bewirken keine Blaufärbung. Als Indicator für freie Salzsäure wurde es durch von Hösslin<sup>5)</sup> in die klinische Diagnostik eingeführt. Das Kongorot ist oft schon im Tierversuch geprüft worden, in erster Linie, um auch hier freie Mineralsäure nachzuweisen.

Als Sulfosäure besitzt es wenig ausgeprägte pharmakologische Eigenschaften und ist nach den Versuchen von Weyl (S. 129) an Hunden auch bei längerer Darreichung als ungiftig zu bezeichnen. Leuenberger<sup>6)</sup> glaubt, daß Kongorot und Benzorubin Veranlassung werden können zur Entstehung von Blasentumoren bei Anilinarbeitern.

In Pflanzenzellen dringt Kongorot nach den übereinstimmenden Angaben von Pfeffer<sup>7)</sup>, Overton<sup>8)</sup> und Ruhland<sup>9)</sup> nicht ein. Auch an

<sup>1)</sup> H. Stöber, Münch. med. Wochenschr. 1909, S. 129.

<sup>2)</sup> O. Sachs, Archiv f. Dermatol. u. Syphilis **116**, 555 (1913).

<sup>3)</sup> H. Stöber u. L. Wacker, Münch. med. Wochenschr. 1910, S. 948.

<sup>4)</sup> L. Wacker u. A. Schmincke, Münch. med. Wochenschr. 1911, S. 1607 u. 1680. Vgl. ferner: L. Martinotti, Berl. klin. Wochenschr. 1914, S. 1451.

<sup>5)</sup> R. von Hösslin, Münch. med. Wochenschr. 1886, S. 93. — Vgl. dazu: E. Brücke. Zentrabl. f. Physiol. **1**, 182 (1887); C. Wurster, ibid. **1**, 240 (1887).

<sup>6)</sup> S. G. Leuenberger, Beiträge z. klin. Chir. **80**, 267 (1912).

<sup>7)</sup> W. Pfeffer, Unters. a. d. botan. Institut zu Tübingen **2**, 268 (1886/88).

<sup>8)</sup> E. Overton, Jahrb. f. wissenschaft. Botanik **34**, 669 (1900).

<sup>9)</sup> W. Ruhland, Jahrb. f. wissenschaft. Botanik **51**, 383 (1912).



den Blüten von *Iris florentina* sah Galeotti<sup>1)</sup> keine Aufnahme desselben. Nach Beckh<sup>2)</sup> und Römer, Gebb und Löhlein<sup>3)</sup> besitzen selbst starke Lösungen des Farbstoffes keine bactericide Wirkung. Nach Greenwood und Saunders<sup>4)</sup> nehmen Protozoen den Farbstoff auf, wobei sich im Körper der Tiere Bläuung zeigt. Dasselbe beobachtete früher schon Schulz<sup>5)</sup> an Rotatorien (*Brachionus*-arten), welche sich in stark gefärbten Lösungen von Kongorot ohne Schädigung halten. Bläuung des Darminhaltes beobachtete Cohnheim<sup>6)</sup> an marinen Schnecken, welche er mit dem Farbstoff fütterte. An Kaulquappen hat Martinotti<sup>7)</sup>, an Salamandern und Tritonen Galeotti den Farbstoff geprüft. Versuche über die Ausscheidung durch die Nieren von Fröschen sind von Gurwitsch<sup>8)</sup>, Höber und seinen Schülern<sup>9)</sup> und Basler<sup>10)</sup> angestellt worden. Letzterer prüfte die Ausscheidung des Farbstoffes auch an Kaninchen, Höber<sup>11)</sup> an Mäusen. Schläpfer<sup>12)</sup> injizierte, wie früher Ehrlich<sup>13)</sup>, Kaninchen Kongorot intravenös und konnte keine Färbung des Plexus chorioideus oder des Liquor cerebrospinalis ebensowenig wie Ehrlich eine solche des Zentralnervensystems beobachten.

### Benzopurpurin.

Nagarot. Ein Farbstoff der Benzopurpurinreihe, früher von Ehrlich und Shiga<sup>14)</sup> als Benzopurpurin bezeichnet, wird neuerdings von Ehrlich und Hata<sup>15)</sup> „Nagarot“ genannt und dargestellt aus Benzidin und 2-Naphthylamin-3, 6-disulfosäure. Es stellt ein rotes, in Wasser lösliches Pulver dar, welches durch Säuren wie das Kongorot gebläut wird.

Dieser Farbstoff, Mäusen subcutan injiziert, färbt die Tiere, und an ihnen namentlich auffällig die Ohren, rot und zeichnet sich vor andern Farbstoffen dadurch aus, daß die Gewebsfärbung wochenlang bestehen bleibt. Diese Tatsache erschien Ehrlich besonders wichtig und veranlaßte ihn, das Benzopurpurin und Derivate desselben an mit Trypanosomen infizierten Tieren zu prüfen. Das Produkt erwies sich in Versuchen von Ehrlich und Shiga als schwach wirksam an Mäusen, die mit Trypanosomen des *Mal de Caderas* infiziert waren. Der Farbstoff wird subcutan nur schlecht resorbiert. Ein von ihm abgeleitetes löslicheres Produkt, das Trypanrot (s. d.), erwies sich als wirksamer. In Hatas Versuchen an Recurrensspirillen zeigte sich Nagarot im Reagensglasversuch als stark wirksam. An infizierten Tieren dagegen konnte kaum ein sterilisierender Erfolg gesehen werden.

Ein Benzopurpurin 6 B, hergestellt aus Tolidin und Naphthylamin-sulfosäure, ist früher von Ehrlich<sup>16)</sup> im Tierversuch geprüft worden. Es wird

<sup>1)</sup> G. Galeotti, Zeitschr. f. wissenschaftl. Mikroskopie **11**, 191 (1894).

<sup>2)</sup> A. Beckh, Diss. Erlangen 1889. S. 6.

<sup>3)</sup> P. Römer, H. Gebb und W. Löhlein, Archiv f. Ophthalmol. **87**, 29 (1914).

<sup>4)</sup> M. Greenwood and E. R. Saunders, Journ. of Physiol. **16**, 441 (1894).

<sup>5)</sup> H. Schulz, Centralbl. f. med. Wissensch. 1886, S. 449.

<sup>6)</sup> O. Cohnheim, Zeitschr. f. physiol. Chemie **80**, 103 (1912).

<sup>7)</sup> G. Martinotti, Zeitschr. f. wissenschaftl. Mikroskopie **5**, 305 (1888).

<sup>8)</sup> A. Gurwitsch, Archiv f. d. ges. Physiol. **91**, 71 (1902).

<sup>9)</sup> R. Höber u. A. Königsberg, Archiv f. d. ges. Physiol. **108**, 325 (1905).

<sup>10)</sup> A. Basler, Archiv f. d. ges. Physiol. **112**, 203 (1906).

<sup>11)</sup> R. Höber, Biochem. Zeitschr. **20**, 93 (1909).

<sup>12)</sup> V. Schläpfer, Zieglers Beiträge z. pathol. Anat., Suppl. **7**, 101 (1905).

<sup>13)</sup> P. Ehrlich, Therap. Monatshefte 1887, S. 88.

<sup>14)</sup> P. Ehrlich u. K. Shiga, Berl. klin. Wochenschr. 1904, S. 329 u. 362.

<sup>15)</sup> P. Ehrlich u. S. Hata, Die experimentelle Chemotherapie der Spirillosen. Berlin 1910. S. 14.

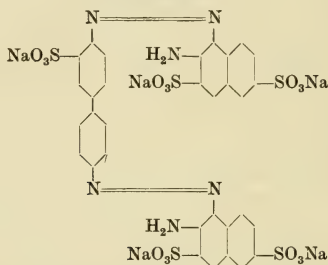
<sup>16)</sup> P. Ehrlich, Gesammelte Arbeiten zur Immunitätsforschung. Berlin 1904. S. 593.

im Organismus nicht wie viele andere Farbstoffe durch die Nieren, sondern allein durch die Galle resp. den Darmsaft zur Ausscheidung gebracht. Dies dürfte nach Ehrlich mit dem kolloidalen Charakter der Farbstoffes in Zusammenhang stehen.

Benzopurpurin 4 B, aus Tolidin und Naphthionsäure, ist nach Chlopins (S. 129) Versuchen an Hunden als verdächtig zu bezeichnen. Höber und Königsberg<sup>1)</sup>, welche das Produkt Fröschen in Substanz in den Rückensymphsack brachten, konnten weder Organfärbung, noch Ausscheidung durch die Nieren feststellen. Der Farbstoff wird bei dieser Anwendung so gut wie nicht resorbiert. In späteren Versuchen an Fröschen fand Höber<sup>2)</sup>, daß dieses Benzopurpurin bei Einführung in die Blutbahn wie das vorhergenannte in die Leber gelangt, aber nicht durch die Galle ausgeschieden wird, sondern sich in den Blutcapillaren anhäuft.

Nach Versuchen von Tappeiner und Jodlbauer (S. 40) töten Konzentrationen des Farbstoffes 1:4000 Paramazien in 3, Konzentrationen 1:10 000 in 17—18 Stunden.

### Trypanrot.



Das Trypanrot ( $C_{32}H_{19}N_6O_{15}S_5Na_6$ ) ist dem Kongorot und Benzopurpurin nahe verwandt und wird aus Benzidinmonosulfosäure und 2-Naphthylamin-3, 6-disulfosäure gewonnen. Es stellt das Natronsalz einer o-Benzidinmonosulfosäuredisazobinaphthylaminendisulfosäure dar. Der Farbstoff bildet ein in Wasser lösliches, rotbraunes Pulver, aus dem, wie bei den beiden andern Produkten auf Zusatz von Salzsäure zur Lösung, die freie Sulfosäure in Form blauer Flocken ausgeschieden wird.

An Stelle des schlecht resorbierbaren, aber immerhin gegen Trypanosomen schon wirksamen Nagarots (vgl. Benzopurpurin) wurde das Trypanrot auf Veranlassung von Ehrlich und v. Weinberg durch Einführung einer neuen Sulfosäuregruppe in das erstere Produkt hergestellt. Der neue Farbstoff wurde dadurch löslicher und im Organismus leichter diffusionsfähig und besitzt unter vielen, von Ehrlich und Shiga<sup>3)</sup> geprüften Farbstoffen, die stärkste trypanozide Wirkung.

Die letale Dose des Farbstoffes beträgt nach den genannten Autoren etwa 0,5 g pro Kilogramm Maus.  $\frac{1}{2}$  ccm 1proz. Lösung ertrugen Mäuse ohne Schädigung. Nach subcutaner Injektion dieser Farbstoffmenge tritt schon nach wenigen Minuten Rötung der Ohren auf, später auch der übrigen

<sup>1)</sup> R. Höber u. A. Königsberg, Archiv f. d. ges. Physiol. **108**, 325 (1905).

<sup>2)</sup> R. Höber, Biochem. Zeitschr. **20**, 96 (1909).

<sup>3)</sup> P. Ehrlich u. K. Shiga, Berl. klin. Wochenschr. 1904, S. 329 u. 362.

Haut. Nach 8—10 Stunden ist das Maximum der Färbung erreicht. Die Färbung bleibt, äußerlich sichtbar, 6—10 Wochen bestehen; die inneren Organe, namentlich die Niere, welche den Farbstoff ausscheidet, weisen noch längere Zeit Rotfärbung auf.

Mäuse, welche mit dem Erreger der Kruppenkrankheit der Pferde (Mal de Caderas), mit *Trypanosoma equiperdum*, infiziert wurden, starben in den Versuchen von Ehrlich und Shiga nach 4—5 Tagen. 0,3 ccm 1proz. Lösung von Trypanrot, selbst noch am dritten Tage nach der Infektion den Tieren injiziert, tötet sämtliche Parasiten im Blute ab und die Tiere sind völlig geheilt. Bei Ratten, Meerschweinchen und Hunden gelang dagegen die Abtötung genannter Trypanosomen nicht. Gegen den Erreger der Nagana erwies sich das Trypanrot an infizierten Mäusen als kaum wirksam. Sehr bemerkenswert ist, daß das Trypanrot den Erreger des Mal de Caderas im Reagensglase nicht abtötet, daß also wohl erst im Tierkörper wirksame Umwandlungsprodukte aus demselben entstehen.

Weitere Versuche mit Trypanrot sind unter Ehrlichs Leitung von Franke<sup>1)</sup> an mit Trypanosomen infizierten Tieren angestellt worden. Laveran<sup>2)</sup> fand das Produkt zwar allein unwirksam an Affen, welche mit *Trypanos. gambiense*, dem Erreger der Schlafkrankheit (Nagana), infiziert waren, wirksam hingegen in Kombination mit Natriumarsenit. Brumpton und Wurtz<sup>3)</sup> konnten Laverans Resultate nicht bestätigen, dagegen Franke. Wenigstens vorübergehende Wirkung an mit Nagana und Surra infizierten Ratten sahen Plimmer und Thomson<sup>4)</sup>. Erfolgreiche Versuche an mit verschiedenen Trypanosomenarten infizierten Tieren beschrieben Breinl und Nierenstein<sup>5)</sup>.

Bei Spirillosen hat zuerst Vassal<sup>6)</sup> Versuche mit Trypanrot angestellt und fand dasselbe an Mäusen gut wirksam beim Zeckenfieber. (Spir. Duttoni). An mit der Spirochäte des Rückfallfiebers infizierten Mäusen erwies sich Trypanrot in Versuchen von Manteufel<sup>7)</sup> als wirksam, nicht dagegen an infizierten Ratten, selbst nicht in toxischen Dosen, also ein ähnliches Verhalten, wie es Ehrlich und Shiga schon beim Erreger des Mal de Caderas gefunden hatten. Hier sind auch noch Versuche Hatas<sup>8)</sup> an den Spirillen des Rückfallfiebers zu erwähnen.

Versuche an Menschen mit Trypanrot sind von Schoull und Vullien<sup>9)</sup> gemacht worden, und zwar bei Patienten mit Magencarcinom. Der Farbstoff wurde zum Teil per os, zum Teil subcutan gegeben. Die subcutane Injektion ist schmerzhaft und verursacht, wie im Tierversuch [Yakimoff<sup>10)</sup>], lokale Entzündung und Rotfärbung der Haut. Es wurde Rotfärbung von Urin und Speichel beobachtet. Bei innerlicher Applikation erschien der Kot gefärbt.

<sup>1)</sup> E. Franke, Therapeutische Versuche bei Trypanosomenkrankung. Diss. Gießen 1905.

<sup>2)</sup> A. Laveran, Compt. rend. de l'Acad. des Sc. **104**, 1081 (1905); Compt. rend. de la Soc. de Biol. **59**, 76 (1905).

<sup>3)</sup> E. Brumpton et Wurtz, Compt. rend. de la Soc. de Biol. **59**, 61 (1905).

<sup>4)</sup> H. G. Plimmer and J. D. Thomson, Proc. Roy. Soc. **79**, 505 (1907).

<sup>5)</sup> A. Breinl and M. Nierenstein, Annales of trop. med. and paras. **3**, 395 (1909).

<sup>6)</sup> J. J. Vassal, Compt. rend. de la Soc. de Biol. **62**, 414 (1907).

<sup>7)</sup> Dr. Manteufel, Arbeiten a. d. Kais. Gesundheitsamt **29**, 353 (1908).

<sup>8)</sup> P. Ehrlich u. S. Hata, Die experimentelle Chemotherapie der Spirillosen. Berlin 1910: S. 15.

<sup>9)</sup> E. Schoull et A. Vullien, Bull. gén. de Thérap. **151**, 767 (1906); zit. nach Biochem. Zentralbl. **5**, 510 (1906).

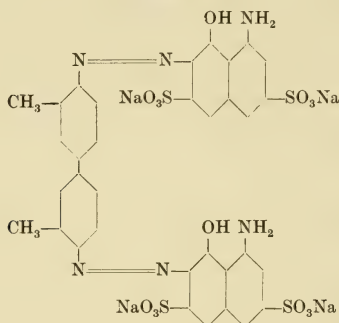
<sup>10)</sup> W. L. Yakimoff, Centralbl. f. Bakt. **45**, 437 (1907).



Über die Färbung der Nieren bei intravenöser Injektion 1proz. Trypanrotlösung an Kaninchen hat Höber<sup>1)</sup> berichtet. Von der Froschniere wird nach demselben Autor das hydrophylkolloidale Trypanrot aufgenommen, nicht dagegen das suspensionskolloidale Benzopurpurin 6 B (s. d.).

Bemerkenswert ist noch die Feststellung von Eisenberg<sup>2)</sup>, daß selbst 1proz. Lösungen des Farbstoffes keine entwicklungshemmende Wirkung für Bakterien besitzen. Trypanrot und seine Verwandten erwiesen sich in Versuchen von Fermi<sup>3)</sup> auch als unwirksam an mit fixem Lyssavirus infizierten Mäusen und Ratten.

### Trypanblau.



Das Trypanblau ( $C_{34}H_{24}N_6O_{14}S_4Na_4$ ), seit 1890 unter den Namen Diaminblau 3B, Kongoblau 3B, Tolidinblau als Baumwollfarbstoff bekannt und neuerdings als „Trypanblau“ in reiner Form zu medizinischen Zwecken hergestellt, wird aus o-Tolidin und 1, 8-Amidonaphthol-3, 6-disulfosaurem Natron gewonnen. Es stellt das Natronsalz einer o-Tolidindisazobiamidonaphtholdisulfosäure dar und ist in Wasser löslich, in Alkohol, Benzol, Öl usw. unlöslich.

Angeregt durch die Untersuchungen von Ehrlich und Shiga über das Trypanrot prüften Nicolle und Mesnil<sup>4)</sup> eine ganze Reihe weiterer Azofarbstoffe auf ihre Wirksamkeit gegenüber Protozoeninfektionen, und fanden im Trypanblau ein Produkt, welches gegen manche Trypanosomenarten und unter diesen namentlich gegen den Erreger der Nagana wirksamer ist als das Trypanrot. Neben dem Trypanblau erwies sich in den Versuchen von Nicolle und Mesnil ein blauvioletttes Produkt als wirksam, welches an Stelle des o-Tolidins einen Dichlorbenzidinrest enthält. Ein Trypanviolett genannter Farbstoff enthält an Stelle des Tolidins einen Diamidodiphenylharnstoffrest.

Trypanblau tötet nach Neuschloss<sup>5)</sup> Paramäzinen in der Konzentration 1:80 000 in etwa einer Stunde, in der Verdünnung 1:1 280 000 in etwa sechs Stunden. Im Verlauf eines Monats konnte weitgehende Gewöhnung der In-

<sup>1)</sup> R. Höber, Biochem. Zeitschr. **20**, 92 (1909).

<sup>2)</sup> Ph. Eisenberg, Centralbl. f. Bakt. u. Parasitenk. **71**, 490 (1913).

<sup>3)</sup> Vgl. hierzu und über therapeutische Verwendung des Trypanrots: M. Henius, Zeitschr. f. Chemotherapie, Referate, **2**, 1037 (1913)

<sup>4)</sup> M. Nicolle et F. Mesnil, Annales de l'Inst. Pasteur **20**, 417 u. 513 (1906).

<sup>5)</sup> S. M. Neuschloss, Arch. f. d. ges. Physiol. **178**, 61 (1920).

fusorien an den Farbstoff erreicht werden. Eingehende Tierversuche mit Trypanblau hat zuerst Bouffard<sup>1)</sup> angestellt. An weißen Mäusen mittleren Gewichtes ist eine Dose des Farbstoffes von 30 mg, subcutan gegeben, nach 10—70 Stunden tödlich. 20 mg sind meist nicht tödlich, doch mägern die Tiere ab; wiederholt man die Injektion derselben Menge nach einigen Tagen, so sterben sie. Dosen von 10 mg ertragen Mäuse ohne Vergiftungserscheinungen. Bouffard hat Tieren diese Menge in Intervallen von 1 Monat 4mal injiziert, wobei sie an Gewicht zunahmen. Nach Injektion von 10 mg färben sich die Ohren bald blau, später folgen Füße, Schnauze und Schwanz. Der Harn nimmt nach 24 Stunden maximal dunkelblaue Farbe an, ist aber sehr bald nach der Injektion schon leicht gefärbt. Gefärbt werden auch die Tränenflüssigkeit und der Kot. Nach 8—10 Tagen beginnt die Haut zu verblassen; auch die Eingeweide sind nach 12 Tagen kaum mehr gefärbt. Wie die makroskopisch sichtbare Verteilung des Farbstoffes ist auch sein mikroskopisches Verhalten bereits von Bouffard beschrieben worden. Eingehende Untersuchungen in letzterer Richtung verdanken wir aber namentlich Goldmann<sup>2)</sup>, welcher das Trypanblau neben Isaminblau und Pyrrolblau zu seinen bekannten vitalen Färbungsversuchen verwandt hat. Die Verteilung des Trypanblaus ist der beim Carmin (s. d.) eingehender geschilderten ähnlich.

Die Beziehungen zwischen dem vitalen Färbevermögen des Trypanblaus und ihm verwandter saurer Azofarbstoffe und ihrer chemischen Konstitution sind von Schulemann<sup>3)</sup> neuerdings klargelegt worden.

Wie schon Bouffard beobachtete, gelangt das Trypanblau bei subcutaner oder intravenöser Injektion nicht ins Zentralnervensystem. Injiziert man Warmblütern Lösungen direkt ins Zentralnervensystem, so gehen dieselben nach den Versuchen von Goldmann<sup>4)</sup> schon durch sehr geringe Mengen unter Krämpfen rasch zugrunde. Kaninchen vertragen nach Goldmann (S. 33) intravenöse Injektion von 50 cem 1proz. Trypanblaulösung ohne die geringsten Nervenerscheinungen, während die subarachnoideale Injektion schon von 0,5 cem einer  $\frac{1}{2}$ proz. Lösung den Tod des Versuchstieres unter dem akuten Ausbruch der schwersten Reiz- und Ausfallserscheinungen des Nervensystems herbeiführen kann. Hunde starben durch 2—2,5 cem einer 1proz. Lösung subarachnoideal im Verlauf von 24 Stunden an Atmungs-lähmung.

Die von Bouffard beschriebene Ausscheidung des Trypanblaus durch Harn und Kot ist schon erwähnt worden. Der Ausscheidung in den Magen-darmkanal von Mäusen bei subcutaner Injektion hat von Möllendorff<sup>5)</sup> eine besondere Untersuchung gewidmet. Mäuse, welchen 10 mg injiziert wurden, zeigten nach einiger Zeit erst diffuse Bläue des Darmkanals ohne Farbstoff im Lumen. Dagegen fanden sich im Magen bald intensiv dunkelblaue Massen. Erst später wird der Farbstoff auch im Gallenblaseninhalte und im Darm sichtbar. Vom Darm aus wird er wieder teilweise resorbiert.

Die Ausscheidung des Farbstoffes durch die Nieren ist zuerst von Brugna-

<sup>1)</sup> G. Bouffard, Ibid. S. 539.

<sup>2)</sup> Edw. E. Goldmann, Beiträge z. klin. Chir. **64**, 192 (1909); **78**, 1 (1912). — Derselbe, Berl. klin. Wochenschr. 1912, S. 1689. — Vgl. auch: W. Schulemann, Archiv f. mikroskop. Anat. **79**, 223 (1912).

<sup>3)</sup> W. Schulemann, Archiv d. Pharmazie **250**, 252 (1912). — Derselbe, Zeitschr. f. experim. Pathol. u. Ther. **11**, 307 (1912). — H. M. Evans u. W. Schulemann, Deutsche med. Wochenschr. 1914. S. 1508.

<sup>4)</sup> Edw. E. Goldmann, Vitalfärbung am Zentralnervensystem. Berlin 1913.

<sup>5)</sup> W. von Möllendorff, Deutsche med. Wochenschr. 1913, S. 1631.

telli<sup>1)</sup>, dann von Gross<sup>2)</sup> und von Wieszeniewski<sup>3)</sup> genauer untersucht worden. Gross zeigte, daß der Harn von Kaninchen, welche intravenös (Ohre-vene) ohne Störung des Befindens 20—40 ccm einer 1 proz. Lösung bekamen, erst tiefrot, später violettrot gefärbt ist. Durch Filtration läßt sich ein blauer Niederschlag von einer roten Flüssigkeit trennen. Der unveränderte blaue Farbstoff ist im Harn vielleicht an ausgestoßene Zellgranula gebunden (Höber-Königsberg). Der rote Farbstoff ist wahrscheinlich ein Oxydationsprodukt des Trypanblaus. Übertritt des Farbstoffes in das Kammerwasser des Auges nach intravenöser Injektion wurde von Schnaudigel<sup>4)</sup> beobachtet.

Die Beeinflussung der vitalen Trypanblaufärbung durch medikamentöse Schädigungen hat Masuda<sup>5)</sup> an Kaninchen untersucht.

Von Versuchen an mit Protozoen infizierten Tieren sind außer den eingangs erwähnten (von Nicolle und Mesnil) noch folgende zu nennen: An mit Naganatrypanosomen infizierten Mäusen erwies sich nach der Prüfung von Tsuzuki<sup>6)</sup> der Farbstoff als wirksam. Bei der Piroplasmose von Hunden und Rindern bewährte er sich in Versuchen von Nuttall<sup>7)</sup> nur bei subcutaner Injektion, nicht bei innerlichen Gaben. Diese Angaben fanden volle Bestätigung in den Publikationen von Stockman<sup>8)</sup>, Jowett<sup>9)</sup> und Bumann<sup>10)</sup>, Bergschicker<sup>11)</sup> u. a.<sup>12)</sup>.

### Azoblau.

Azoblau ist chemisch dem Trypanblau verwandt und wird aus o-Tolidin und der  $\alpha$ -Naphtholmonosulfosäure als Natronsalz dargestellt. Der wasserlösliche Farbstoff ist nach den Untersuchungen von Weyl (S. 132) für Hunde per os und subcutan unschädlich. Nach Höber<sup>13)</sup> wird das suspensionskolloidale Azoblau ebensowenig wie das Benzopurpurin von der Nierenzelle des Frosches aufgenommen. Auch in Pflanzenzellen dringt es nicht ein [Ruhland<sup>14)</sup>]. Azoblau färbt nach Tappeiner und Jodlbauer (S. 40) lebende Paramazien nicht und ist in der Konzentration 1 : 2000 für dieselben unschädlich. Selbst in 1 proz. Lösung ist der Farbstoff für Bakterien nicht entwicklungshemmend [Eisenberg<sup>15)</sup>].

### Wollschwarz.

Wollschwarz wird aus Amidoazobenzoldisulfosäure und p-Tolyl- $\beta$ -Naphthylamin gewonnen. Das wasserlösliche Natronsalz ist nach Weyls (S. 126) Versuchen für Hunde per os und subcutan ungiftig.

### Naphtholschwarz B.

Naphtholschwarz B wird aus  $\beta$ -Naphthylamidinsulfosäure und  $\alpha$ -Naphthylamin dargestellt. Grammdosen sind per os für Hunde unschädlich. Wiederholte subcutane Dosisgrammdosen dagegen tödlich (Weyl, S. 127).

<sup>1)</sup> E. Brugnatelli, Arch. ital. de Biol. **48**, 413 (1907).

<sup>2)</sup> W. Gross, Zieglers Beiträge z. pathol. Anatom. **51**, 528 (1911).

<sup>3)</sup> W. von Wieszeniewski, Zieglers Beiträge z. pathol. Anatom. **53**, 129 (1912).

<sup>4)</sup> O. Schnaudigel, Archiv f. Ophthalmol. **86**, 93 (1913).

<sup>5)</sup> N. Masuda, Zeitschr. f. experim. Pathol. u. Therap. **9**, 250 (1911).

<sup>6)</sup> M. Tsuzuki, Zeitschr. f. Hyg. u. Infektionskrankh. **68**, 364 (1911).

<sup>7)</sup> G. H. F. Nuttall und S. Hadwen, Parasitol. **2**, 156 u. 229 (1909).

<sup>8)</sup> S. Stockman, Journ. of comp. Pathol. and Therap. **22**, 321 (1909).

<sup>9)</sup> W. Jowett, Journ. of Trop. Veter. Sc. **5**, 257 (1909).

<sup>10)</sup> H. Bumann, Zeitschr. f. Hyg. u. Infektionskrankh. **67**, 201 (1910).

<sup>11)</sup> Dr. Bergschicker, Berl. tierärztl. Wochenschr. 1913, S. 499.

<sup>12)</sup> Für weitere Literatur vgl. A. Henius, Zeitschr. f. Chemotherapie, Referate, **2**, 1049 (1913).

<sup>13)</sup> R. Höber, Biochem. Zeitschr. **20**, 87 (1909).

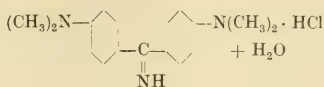
<sup>14)</sup> W. Ruhland, Jahrb. f. wissensch. Botanik **51**, 383 (1912).

<sup>15)</sup> Ph. Eisenberg, Centralbl. f. Bakt. u. Parasitenk. **70**, 490 (1913).



### III. Di- und Triphenylmethanfarbstoffe.

#### Auramin.



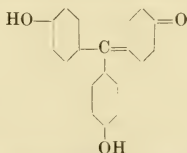
Das Auramin ( $\text{C}_{17}\text{H}_{21}\text{N}_2 \cdot \text{HCl} + \text{H}_2\text{O}$ ) ist ein Ketonimid und stellt seiner Konstitution nach das Chlorhydrat eines Tetramethyldiamidobenzophenonimids dar. In besonders reiner Form fand es früher als „Pyoctaninum aureum“ medizinische Verwendung. Das Salz bildet ein schwefelgelbes Pulver, welches sich in Wasser und Alkohol und nach Overton<sup>1)</sup> auch in Cholesterin-Benzol löst. Salzsäure färbt dunkelgelb; Natronlauge fällt die ungefärbte in Äther lösliche Base aus.

Der Farbstoff dringt nach Overton leicht in pflanzliche und tierische Zellen ein. Die stark ausgeprägte entwicklungshemmende Wirkung des Farbstoffes für Bakterien wurde von Stilling<sup>2)</sup> entdeckt, welcher denselben neben dem noch wirksameren Methylviolett (s. d.) als Antisepticum unter dem Namen Pyoctanin empfahl. Weitere eingehende Versuche mit dem Farbstoff an augenpathogenen Bakterien wurden neuerdings von Römer, Gebb und Löhlein<sup>3)</sup> angestellt. Auch für Paramazien ist der Farbstoff stark giftig. Er tötet in Konzentration 1 : 100 000 sofort, 1 : 800 000 nach 1 Stunde die Tiere ab, und noch die Konzentration 1 : 2 000 000 ist nicht unwirksam (Tappeiner und Jodlbauer, S. 41).

Für mittelgroße Esculenten sind Dosen von 10 mg unschädlich (Fühner).

An Meerschweinchen (400—500 g) sah Chlopin (S. 158) keine Wirkung durch 50 mg, 200 mg dagegen töteten im Verlauf 1 Stunde. An Hunden (15 Kilogramm) bewirken nach demselben Autor Dosen von 1 g per os Durchfälle; der Harn wird gelbbraun und enthält Eiweiß. Dosen von 3 g töteten die Tiere durch Herzlähmung. Auramin und andere Diphenylmethanfarbstoffe sind nach Uhlenhuth und Messerschmidt<sup>4)</sup> giftiger für Kaninchen als die Triphenylmethanderivate. Im Gegensatz zu Fuchsin und Methylviolett werden sie nicht durch die Galle, sondern in erster Linie durch den Harn ausgeschieden. Längere Zeit in Berührung mit der menschlichen Haut verursacht der Farbstoff Reizung (Brennen), aber keine weitere Schädigung (Chlopin, S. 160).

#### Aurin und Rosolsäure.



Aurin (Pseudorosolsäure, Pararosolsäure). Durch Einwirkung von Oxalsäure und konz. Schwefelsäure auf Phenol entsteht das in Wasser unlösliche, in Alkohol mit goldgelber Farbe lösliche, Aurin. Das in Wasser mit roter Farbe lösliche Natriumsalz wird

<sup>1)</sup> E. Overton, *Jahrb. f. wissensch. Botanik* **34**, 679 (1900).

<sup>2)</sup> J. Stilling, *Anilinfarbstoffe als Antiseptica*. Straßburg 1890.

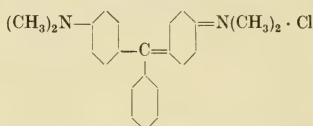
<sup>3)</sup> P. Römer, H. Gebb u. W. Löhlein, *Archiv f. Ophthalmol.* **87**, 14 (1914).

<sup>4)</sup> P. Uhlenhuth u. Th. Messerschmidt, *D. m. Wochenschr.* 1920, S. 1293.

gelbes Corallin genannt. Seiner Konstitution nach ist das Aurin ein Dioxyfuchson. Es dient als Indicator<sup>1)</sup> und wird als solcher fälschlich „Rosolsäure“ genannt. Die eigentliche Rosolsäure ist das homologe, aus Kresol hergestellte Produkt.

Früher im Handel befindliches Aurin (Corallin) war auf Grund seiner Darstellung arsenhaltig und darum, wie zuerst Tardieu (1869)<sup>2)</sup> feststellte, stark giftig. Arsenfreies Corallin soll nach späteren Untersuchern (Weyl, S. 10) ungiftig sein. Das ist nach der Konstitution des Farbstoffes wenig wahrscheinlich. In der Tat konstatierte auch Chlopin (S. 167) erhebliche Giftigkeit des Aurins (Erbrechen, Durchfall) bei Verabreichung von Grammdosen an Hunde per os. Tappeiner und Jodlbauer (S. 43) haben Aurin und Rosolsäure in neutraler Lösung an Paramazien geprüft und gefunden, daß noch Konzentrationen 1 : 160 000 beider Produkte im Verlaufe eines Tages tödlich sind.

### Malachitgrün.



Das Malachitgrün ( $\text{C}_{23}\text{H}_{25}\text{N}_2\text{Cl}$ ), auch Bittermandelölgrün, Solidgrün, Chinagrün, Neugrün genannt, ist das Chlorid eines Tetramethyldi-p-amidotriphenylcarbinols und kommt meist als Chlorzinkdoppelsalz oder Oxalat in den Handel. Es ist in Wasser und Alkohol mit blaugrüner Farbe löslich. Salzsäure färbt rotgelb. Natronlauge fällt die ungefärbte Farbbase aus. Unter dem Namen Brillantgrün oder Smaragdgrün, auch Malachitgrün G, kommt das Sulfat des entsprechenden Tetraäthylderivates in den Handel.

Das Malachitgrün dringt, trotzdem es nach Ruhland<sup>3)</sup> in Lipoiden fast unlöslich ist, sehr leicht in lebende Zellen ein [Overton, Ruhland, Höber<sup>4)</sup>]. Brillantgrün und Malachitgrün sind nach Loew<sup>5)</sup> in 0,01 proz. Lösung stark giftig für Spirogyren.

Nach Loefflers<sup>6)</sup> Untersuchungen besitzt das Malachitgrün die interessante Eigenschaft, in bestimmter Konzentration Kolibakterien in ihrer Entwicklung zu hemmen, nicht dagegen Typhusbacillen, und es findet darum in der bakteriologischen Diagnostik Verwendung. Die entwicklungshemmende Wirkung des Malachitgrüns auf Bakterien ist zuerst von R. Koch beobachtet, später von Behring<sup>7)</sup>, Penzoldt und Beckh<sup>8)</sup>, Boer<sup>9)</sup>, Eisenberg<sup>10)</sup>, Römer, Gebb und Löhlein<sup>11)</sup> und Leitsch<sup>12)</sup> genauer untersucht worden. Paramazien werden noch in Konzentrationen 1 : 1 500 000 im Verlaufe eines Tages abgetötet (Tappeiner und Jodlbauer, S. 43).

<sup>1)</sup> Z. B. von A. Heffter verwandt, zur Titration des Milchsäuregehaltes im Muskel. Archiv f. experim. Pathol. u. Pharmakol. **31**, 225 (1893).

<sup>2)</sup> Tardieu et Roussin, zitiert nach P. Cazeneuve, La coloration des vins. Paris 1886. S. 42.

<sup>3)</sup> W. Ruhland, Jahrb. f. wissensch. Botanik **46**, 19 (1908); **51**, 417 (1912).

<sup>4)</sup> R. Höber, Biochem. Zeitschr. **20**, 79 (1909).

<sup>5)</sup> O. Loew, Bioch. Zeitschr. **74**, 384 (1916).

<sup>6)</sup> F. Loeffler, Deutsche med. Wochenschr. 1906, S. 289.

<sup>7)</sup> Dr. Behring, Zeitschr. f. Hyg. **7**, 171 (1889); Deutsche med. Wochenschr. 1889, S. 887.

<sup>8)</sup> A. Beckh, Antibakterielle Wirkungen einiger Anilinfarbstoffe. Diss. Erlangen 1889.

<sup>9)</sup> O. Boer, Zeitschr. f. Hyg. **9**, 480 (1890).

<sup>10)</sup> Ph. Eisenberg, Centralbl. f. Bakt. u. Parasitenk. **71**, 489 (1913).

<sup>11)</sup> P. Römer, H. Gebb, W. Löhlein, Zeitschr. f. Ophthalmol. **87**, 15 (1914).

<sup>12)</sup> A. Leitsch, Brit. Med. Journal 1916, I, S. 236 cit. n. Mercks Jahresber. **30**, 206 (1917).

Wendelstadt und Fellmer<sup>1)</sup> haben Malachitgrün und Brillantgrün als vorübergehend wirksam an mit Trypanosomen der Nagana infizierten Ratten gefunden. Nach vergleichenden Versuchen von Franke<sup>2)</sup> ist aber das Trypanrot dem Malachitgrün oder Äthylgrün überlegen.

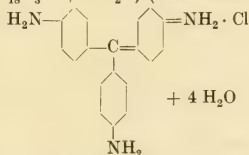
Beide Farbstoffe sind nach Wendelstadt und Fellmer recht giftig. Wenige Tropfen einer Lösung 1 : 500 intravenös töten die Versuchstiere (Ratten) in kurzer Zeit. Intraperitoneal ist die Giftigkeit ebenso groß. Nur subcutan lassen sich von einer Lösung 1 : 200 Dosen von 1 ccm ohne Vergiftungserscheinungen injizieren. Doch können hierbei lokale Nekrosen auftreten. Über die Giftigkeit des Malachitgrüns hat schon früher Beckh<sup>3)</sup> orientierende Tierversuche an Fröschen und Kaninchen angestellt. Milligrammdosen lähmten Frösche sehr rasch, aber auch noch die Menge von  $\frac{1}{2}$  mg tötete einen Frosch im Verlauf einer Stunde. In Versuchen von Höber<sup>4)</sup> an Kaulquappen starben die Tiere schon in Konzentrationen 1 : 2 000 000. Durch Zusatz von Natriumcarbonat wird die Giftigkeit von Malachitgrünlösungen für Kaulquappen nach Traube<sup>5)</sup> nicht erhöht. Für Kaninchen sind 50 mg pro Kilogramm kaum, die doppelte Menge dagegen stark giftig. Länger fortgesetzte Fütterungsversuche mit unschädlichen Mengen des Farbstoffes hat auch Grandhomme<sup>6)</sup> an Kaninchen angestellt. Mittelgroße Hunde starben in Versuchen Chlopins (S. 171) durch zweimalige Dosen von 2 g per os. Im Harn von Versuchstieren (Kaninchen) konnten Gautrelet und Gravellat<sup>7)</sup> nach subcutaner Injektion weder den Farbstoff noch sein „Chromogen“ nachweisen.

Nach Blaschkos Beobachtungen an Fabrikarbeitern<sup>8)</sup> kommt dem Malachitgrün eine reizende Wirkung auf die menschliche Haut zu. Chlopin (S. 173) konnte eine solche beim Brillantgrün in Selbstversuchen nicht finden. Schädliche Einwirkung des Farbstoffes am Auge von Menschen und Tieren ist von Gräflin<sup>9)</sup> und von Vogt<sup>10)</sup> beschrieben worden<sup>11)</sup>.

Von den dem Malachitgrün nahestehenden Säurefarbstoffen ist nach Chlopins Prüfungen am Hunde Guineagrün B als unschädlich, Lichtgrün SF (Säuregrün) als verdächtig zu bezeichnen.

### Parafuchsin und Trypanosan.

Das Parafuchsin ( $C_{19}H_{18}N_3Cl + 4 H_2O$ ) (Pararosanilinchlorhydrat)



<sup>1)</sup> H. Wendelstadt u. T. Fellmer, Zeitschr. f. Hyg. **52**, 263 (1906).

<sup>2)</sup> E. Franke, Therapeut. Versuche bei Trypanosomenerkrankung. Diss. Gießen 1905. S. 14.

<sup>3)</sup> A. Beckh, Diss. S. 28.

<sup>4)</sup> R. Höber, Arch. f. d. ges. Physiol. **86**, 199 (1901).

<sup>5)</sup> J. Traube, Biochem. Zeitschr. **42**, 498 (1912).

<sup>6)</sup> Dr. Grandhomme, Die Fabriken der Farbwerke vorm. Meister, Lucius & Brüning zu Höchst a. M. Frankfurt a. M. 4. Aufl., 1896. S. 24.

<sup>7)</sup> J. Gautrelet et H. Gravellat, Compt. rend. de la Soc. de Biol. **62**, 96 (1907).

<sup>8)</sup> A. Blaschko, Deutsche med. Wochenschr. 1891. S. 1265.

<sup>9)</sup> A. Gräflin, Zeitschr. f. Augenheilk. **10**, 193 (1903).

<sup>10)</sup> A. Vogt, Zeitschr. f. Augenheilk. **13**, 127 (1905).

<sup>11)</sup> Über die therapeutische Verwendung von Malachitgrün, Brillantgrün und Trypanosan vgl. M. Henius, Zeitschr. f. Chemotherapie, Referate, **2**, 1197 (1913).

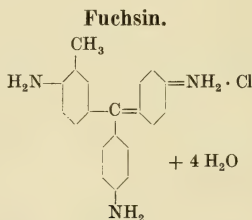


ist nach v. Baeyers Nomenklatur ein Diamidofuchsonimoniumchlorid, das gewonnen wird durch Oxydation eines Gemenges von Anilin und p-Toluidin. Es bildet kanthariden-glänzende, in Wasser schwer, in Alkohol leicht mit roter Farbe lösliche Krystalle und ist nach Versuchen von Tappeiner und Jodlbauer (S. 42) an Paramäzinen deutlich wirksamer als das homologe Fuchsin (s. d.).

Durch Einführung von Chlor in das Molekül des Parafuchsin gelangten Ehrlich und Benda<sup>1)</sup> zu einem „Tryparosan“ genannten Farbstoff, welcher von Roehl<sup>2)</sup> und von Marks<sup>3)</sup> hinsichtlich seiner Wirkung gegenüber Trypanosomeninfektionen im Tierversuch geprüft wurde. Dabei ergab sich die interessante Beziehung, daß in der Reihe der Triphenylmethanfarbstoffe die Wirkung gegenüber Naganatrypanosomen mit abnehmender Zahl der Methylgruppen zunimmt. Das Krystallviolett mit 6 Methylgruppen ist schlecht, das Fuchsin mit einer Methylgruppe gut, das methylfreie Parafuchsin besser wirksam, am besten aber das chlorierte p-Fuchsin. Dabei ist nach Roehls Bestimmungen das Tryparosan für Mäuse weniger giftig als das Parafuchsin. Von p-Fuchsin vertragen Mäuse höchstens 1 ccm einer Lösung 1 : 1000—1 : 1200 (pro 20 g Gewicht), dagegen wird vom Tryparosan die Verdünnung 1 : 500 gut ertragen und erst 1 : 350 ist in der Regel tödlich.

Nach Ehrlich und seinen Schülern sind in der Behandlung der experimentellen Naganainfektion die besten Resultate bei Verabreichung des Farbstoffes per os zu erzielen. Tryparosan eignet sich in erster Linie zur kombinierten Behandlung (z. B. mit Arsenpräparaten).

In der Behandlung menschlicher Trypanosomiasis wurde Tryparosan von Broden und Rodhain<sup>4)</sup> intravenös in 1proz. Lösung bis zu 1 g gegeben. Gewebefärbung trat hierbei nicht ein. Der Harn war 2 Tage lang gerötet und eiweißfrei. Innerlich wurden Gaben von 4—5 g ohne sichtbare Schädigung verabreicht. Nach Angaben von Brieger und Krause<sup>5)</sup>, welchen von Ritz<sup>6)</sup> widersprochen wird, soll der Farbstoff beim Menschen Albuminurien hervorrufen können<sup>7)</sup>.



Das Fuchsin (Magenta, Rubin, salzsaures Rosanilin der Formel  $\text{C}_{21}\text{H}_{22}\text{N}_3\text{Cl} + 4 \text{H}_2\text{O}$ , ist einer der ältesten künstlichen Farbstoffe, 1858 von Verguin entdeckt. Es wird heute hergestellt durch Erhitzen eines Gemisches von Anilin, o- und p-Toluidin und deren salzsauren Salzen mit Nitrobenzol. An Stelle des Nitrobenzols diente früher die Arsensäure als Oxydationsmittel, wobei Produkte mit oft mehreren Prozent Arsen erhalten wurden. Das Fuchsin ist das Homologe des Parafuchsin und der v. Baeyerschen Nomenklatur nach ein Diamidomethylfuchsonimoniumchlorid. Das Handelsprodukt enthält p-Fuchsin beigemengt. Der Farbstoff löst sich in heißem Wasser leicht mit roter Farbe, ebenso in Alkohol. In Äther ist er unlöslich. Mit Natronlauge fällt als rötlicher Niederschlag die ätherlösliche Rosanilinbase aus. Durch Salzsäure wird die rote Fuchsinlösung gelb gefärbt.

<sup>1)</sup> P. Ehrlich - Festschrift. Jena 1914. S. 421 u. 553.

<sup>2)</sup> W. Roehl, Zeitschr. f. Immunitätsforsch. u. experim. Ther. **1**, 70 (1909).

<sup>3)</sup> L. H. Marks, Zeitschr. f. Immunitätsforsch. u. experim. Ther. **2**, 350 (1909).

<sup>4)</sup> A. Broden et J. Rodhain, Archiv f. Schiffs- u. Tropenhyg. **14**, 215 (1910).

<sup>5)</sup> L. Brieger und M. Krause, Berl. klin. Wochenschr. 1914, S. 102.

<sup>6)</sup> H. Ritz, Berl. klin. Wochenschr. 1914, S. 921.

<sup>7)</sup> Über die therapeutische Verwendung von Malachitgrün, Brillantgrün und Tryparosan, vgl. M. Henius, Zeitschr. f. Chemotherapie, Referate, **2**, 1197 (1913).

Die durch Reduktion mit Natriumsulfit entfärbte Leukobase wird durch Milchsäure gerötet, ein Verhalten, das differentialdiagnostisch zur Unterscheidung des Milchzucker vergärenden *Colibacillus* vom Typhusbacillus verwertet wird [Endo<sup>1)</sup>]. Fuchsin ist nach Pfeffer<sup>2)</sup> für höhere Pflanzen nicht schädlicher als Methylenblau, dringt leicht in die lebende Zelle ein und färbt lebendes Protoplasma. Im Gegensatz zu andern Triphenylmethanfarbstoffen wirken Fuchsinlösungen Bakterien gegenüber nur schwach entwicklungshemmend, wie sich aus Versuchen von Penzoldt und Beckh<sup>3)</sup>, Eisenberg<sup>4)</sup> und Römer, Gebb und Löhlein<sup>5)</sup> ergibt. Auch für Paramazien ist Fuchsin relativ wenig giftig, weniger als Parafuchsin und viel weniger als Methylviolett und Malachitgrün. In den Versuchen von Tappeiner und Jodlbauer (S. 42) starben die Protozoen in der Konzentration 1 : 40 000 innerhalb 4 Stunden, während sie in der Konzentration 1 : 50 000 noch nach 48 Stunden lebten. Als trypanocides Mittel ist das Fuchsin von Weber und Krause<sup>6)</sup> empfohlen worden.

Über die Giftigkeit des Fuchsin ist außerordentlich viel geschrieben worden<sup>7)</sup>. Die Angaben über besondere Schädlichkeit des Farbstoffes stammen fast alle aus der Zeit, in welcher der Farbstoff nach dem Arsenverfahren hergestellt wurde, also arsenhaltig war. Reines Fuchsin ist jedenfalls in praktisch in Betracht kommenden Mengen für höhere Tiere und den Menschen innerlich unschädlich. Grandhomme<sup>8)</sup> fütterte Kaninchen mehrere Wochen lang mit Hafer und Gerste, welche mit Fuchsin gefärbt waren. Die Tiere bekamen täglich in 50 g Hafer 0,5 g Fuchsin. Andern Tieren gab er 1—2 ccm einer 1proz. Lösung täglich subcutan. Schädigung der Tiere wurde nicht beobachtet. In Versuchen von Bergeron und Clouet<sup>9)</sup> erhielten Hunde bis zu 20 g Fuchsin pro die ohne Störung des Wohlbefindens.

Von französischen Ärzten wurde in den siebziger Jahren des vorigen Jahrhunderts Fuchsin (arsenhaltiges?) in Dosen von 0,3—0,8 g pro die Patienten gegen Albuminurie mit angeblichem Erfolg verabreicht. Der Farbstoff soll diuretisch wirken und parenchymatöse Nierenentzündung günstig beeinflussen.

Auffällig sind die Angaben von Rehn<sup>10)</sup>, welcher die Entstehung von Blasentumoren bei Anilinarbeitern mit der Beschäftigung bei der Darstellung von Fuchsin in Verbindung bringt. Der Schädlichkeit des Fuchsin in dieser Richtung ist von Grandhomme widersprochen worden. Jedenfalls können Fuchsinlösungen, wenn auch in geringerem Grade als z. B. Methylviolett, lokale Gewebsschädigungen (Nekrosen) bei subcutaner Injektion hervorrufen [Weber und Krause<sup>11)</sup>, Gabritschewsky<sup>12)</sup>].

Fuchsin wird nach Chrzonszczewsky<sup>13)</sup> vom Magen und Darm aus

<sup>1)</sup> S. Endo, Centralbl. f. Bakt. u. Parasitenk. **35**, 109 (1904).

<sup>2)</sup> W. Pfeffer, l. c. S. 264.

<sup>3)</sup> A. Beckh, Diss. l. c.

<sup>4)</sup> Ph. Eisenberg, l. c. S. 489.

<sup>5)</sup> Römer, Gebb, Löhlein l. c. S. 24.

<sup>6)</sup> Dr. Weber u. M. Krause, Berl. klin. Wochenschr. 1907, S. 192. — H. Weber, Zeitschr. f. experim. Pathol. u. Ther. **4**, 611 (1907).

<sup>7)</sup> Vgl. hierzu Weyl, l. c. S. 8; Cazeneuve, l. c. S. 29; Grandhomme, S. 20.

<sup>8)</sup> Dr. Grandhomme, l. c. S. 22.

<sup>9)</sup> G. Bergeron et Clouet, zit. nach P. Cazeneuve, La coloration des vins, S. 29.

<sup>10)</sup> L. Rehn, Münch. med. Wochenschr. 1895, S. 481; Archiv f. klin. Chir. **50**, 588 (1895).

<sup>11)</sup> Dr. Weber und M. Krause, l. c. S. 192.

<sup>12)</sup> G. Gabritschewsky, Arch. intern. de pharmacod. et d. therap. **7**, 115 (1900).

<sup>13)</sup> N. Chrzonszczewsky, Virchows Archiv **35**, 157 (1866).

resorbiert und findet sich schon nach  $\frac{1}{2}$  Stunde in Harn und Galle. Es wird also wie Methylenblau und Indigocarmin durch Nieren und Leber ausgeschieden.

Cerise DN (Marron). Unter diesen Namen kommen unreine, namentlich phosphinhaltige Rückstände der Fuchsin-schmelze in den Handel. Sie wurden in gleicher Weise wie das Fuchsin von Grandhomme (S. 23) an Kaninchen geprüft und ungiftig befunden. In Dosen von 2 und 3 g innerlich kann Cerise DN an Hunden nach Chlopin (S. 177) Gesundheitsstörungen hervorrufen.

### Säurefuchsin.

Das Säurefuchsin (Fuchsin S) wird durch Sulfurierung von Fuchsin mit rauchender Schwefelsäure gewonnen. Dabei entstehen Di- und Trisulfosäuren, welche in Form der sauren Salze ( $\text{Na}$ ,  $\text{NH}_4$ ) in den Handel kommen. Sie sind in Wasser leicht, in Alkohol sehr schwer löslich. Salzsäure bewirkt keine Farbveränderung. Natronlauge, langsam auch Natriumcarbonat, entfärben. Durch Zusatz von Säure, und zwar schon von Kohlensäure, zur Lösung der farblosen Base, kehrt die Farbe wieder. Auch saure Salze (Phosphate, Tartrate) geben Rotfärbung. Die ausgeprägte Säureempfindlichkeit veranlaßte Dreser<sup>1)</sup>, Fuchsin S als Indicator für Gewebsreaktionen zu empfehlen. Er demonstrierte auf diesem Wege die Säuerung des tätigen Skelettmuskels. Fränkel<sup>2)</sup> verwandte die entfärbte Lösung zum Nachweis der sauren Reaktion des Magens.

Die Giftigkeit des Fuchsin S als einer Sulfosäure ist jedenfalls noch geringer wie diejenige des basischen Fuchsin. Goldfische werden nach Caze-neuve und L'épine (S. 68) durch 1proz. Lösung des Farbstoffes, in welcher sie mehrere Wochen verweilen, nicht geschädigt. Dreser<sup>3)</sup> injizierte Fröschen 5- und 10proz. Lösungen in den Dorsallymphsack. Über irgendwelche Giftwirkungen selbst bei Dosen von 4 mal 50 mg pro die berichtet derselbe nichts. Der Farbstoff wird von den Tieren rasch durch die Nieren ausgeschieden. Dreser hat die genaueren Verhältnisse der Ausscheidung des Fuchsin S sowie die dabei auftretende Nierenfärbung eingehend untersucht. Unter Bezugnahme auf Diffusibilität, kolloidalen Charakter u. a. des Farbstoffes haben Höber und Kempner<sup>4)</sup> diese Untersuchungen an der Froschniere weitergeführt. Die Ausscheidung des Fuchsin S durch die Niere der Schnecken hat Bial<sup>5)</sup> verfolgt.

Eine interessante Wirkung des Farbstoffes an Fröschen wurde neuerdings von Abel aufgefunden: Derselbe beobachtete, daß größere Mengen Fuchsin S strychninähnlichen Tetanus erzeugen. Die hierzu nötigen Mengen sind nach Barbour und Abel<sup>6)</sup> für *Rana pipiens* und *R. clamata* 1—4 mg pro Gramm Tier. Die Wirkung tritt im allgemeinen erst nach mehreren Stunden auf. An partiell enthirnten Fröschen dagegen zeigen sich schon sehr bald Krämpfe, und die Dose von 0,35 mg pro Gramm Tier ist ausreichend. Noch geringere Dosen (0,25 mg pro Gramm Tier) haben nach Joseph und Meltzer<sup>7)</sup> an entherzten Fröschen Krampfwirkung. Die verstärkte Giftwirkung erklären letztere Autoren durch das Fehlen der normal entgiftenden Eigenschaften

<sup>1)</sup> H. Dreser, Zentralbl. f. Physiol. **1**, 195 (1887).

<sup>2)</sup> S. Fränkel, Archiv f. d. ges. Physiol. **48**, 63 (1891).

<sup>3)</sup> H. Dreser, Zeitschr. f. Biol. **21**, 42 (1885). Vgl. dazu: L. Liebermann, Archiv f. d. ges. Physiol. **54**, 603 (1893).

<sup>4)</sup> R. Höber u. F. Kempner, Biochem. Zeitschr. **11**, 105 (1908).

<sup>5)</sup> M. Bial, Archiv f. d. ges. Physiol. **47**, 123 (1890).

<sup>6)</sup> H. G. Barbour and J. J. Abel, Journ. of Pharmacol. a. exp. Therap. **2**, 167 (1910).

<sup>7)</sup> D. R. Joseph u. S. J. Meltzer, Zentralbl. f. Physiol. **25**, 483 (1911).



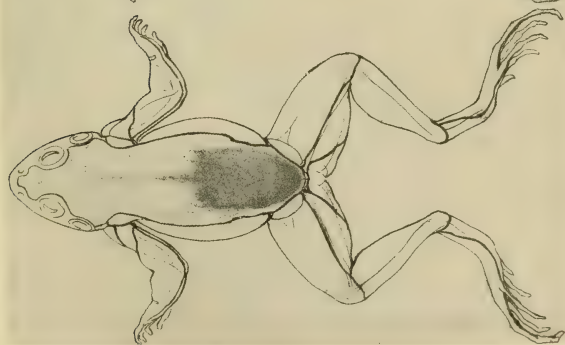


Abb. 1.



Abb. 2.



Abb. 3.

Verteilung von Säurefuchsin. (Nach J. J. Abel.)



des Blutes; Abel<sup>1)</sup> zeigte, daß beim entherzten Frosch in derselben Zeit viel größere Farbstoffmengen ins Zentralnervensystem gelangen, als beim normalen Tier und daß dies die Differenz der Wirkung bedingt. Sobald Krämpfe durch Fuchsin S an Fröschen auftreten, ist der Farbstoff auch in Gehirn und Rückenmark nachzuweisen (Rotfärbung bei Zugabe von alkoholischer Salzsäure!). Die gesteigerte Wirksamkeit kleiner Farbstoffmengen am kardi-ektomierten Frosche ist zum Teil auf die Erstickung des Zentralnervensystems der Tiere zurückzuführen. Die Wirkung kommt an solchen Fröschen nur zustande bei vorhandener Tätigkeit der vorderen oder hinteren Lymphherzen. Bei direkter Applikation des Farbstoffes auf die Lymphherzen reichen nach Abel und Turner<sup>2)</sup> noch die minimalsten Mengen zur Krampfwirkung aus. Das Fuchsin S dringt bei Injektion in die Lymphsäcke, wie dies Fühner<sup>3)</sup> früher für das Methylviolett (s. d.) entsprechend beschrieben hat, nur langsam unter der Haut vor. Die sichtbare Verteilung am entherzten Frosche ist von Abel in 3 Abbildungen fixiert worden, die in Tafel I wiedergegeben sind. Die Figuren zeigen drei Tiere, von denen der erste den Farbstoff ( $\frac{1}{2}$  mg pro Gramm Tier) in den unteren Teil des craniodorsalen Lymphsackes, der zweite in die Mitte des linken Cruralsackes und der dritte in den oberen Teil des tief-liegenden Sinus subvertebralis erhalten hatte. Eine Stunde nach Injektion wurden die Frösche enthäutet und nach Salzsäurebehandlung getrocknet und skizziert. Frosch 1 und 3 bekamen rasch Konvulsionen, und der Farbstoff ließ sich im Zentralnervensystem nachweisen. Frosch 2 zeigte im Verlauf der Beobachtungszeit keine Krämpfe, und es fand sich auch kein Fuchsin in Gehirn oder Rückenmark. Wie beim Methylviolett bleibt auch hier die bei weitem größte Farbstoffmenge an der Injektionsstelle liegen.

Am Warmblüter sind namentlich von Cazeneuve und Lépine (S. 64) Versuche mit Fuchsin S angestellt worden. In diesen erwiesen sich tägliche innere Gaben des Farbstoffes in Mengen bis zu 20 g an Hunden und Schweinen als wirkungslos. Im Harn, welcher kaum rosa gefärbt ist, zeigt sich kein Eiweiß. Auf Säurezusatz wird der Harn kräftig rot. Die Faeces sind ungefärbt. Nach Dosen von 10 g ist das Fuchsin S 4 Tage lang im Harn nachzuweisen. Intravenöse Dosen von 6 g zeigen am Hunde gleichfalls keinerlei Wirkung, abgesehen von Färbung der Gewebe. Auch am normalen sowie am nierenkranken Menschen bleiben innerliche Gaben von 2—4 g wirkungslos. Die Ausscheidung erfolgt wie im Tierversuch. Zu nierendiagnostischen Zwecken ist Säurefuchsin von Lépine und Dreyfus<sup>4)</sup> verwandt worden.

Erwähnt sei noch, daß Ehrlich<sup>5)</sup> bei intravenöser Injektion von Fuchsin S an Kaninchen Übergang des Farbstoffes ins Zentralnervensystem im Gegensatz zu Abels Befunden am Frosch nicht beobachtete.

### Methylviolett.

Unter Methylviolett versteht man ein Gemisch von Chloriden höher methylierter Pararosaniline. Die verschiedenen Handelsmarken (Methylviolett B und 2 B, Dahlia B u. a. m.) enthalten wechselnde Mengen von Tetra-, Penta- und Hexamethylverbindungen. Ein einheitliches Produkt ist allein

<sup>1)</sup> J. J. Abel, Journ. of Pharmacol. a. exp. Ther. **3**, 584 (1912).

<sup>2)</sup> J. J. Abel and B. B. Turner, Journ. of Pharmacol. a. exp. Ther. **6**, 91 (1914).  
Vgl. auch: D. R. Joseph, *ibid.* S. 83.

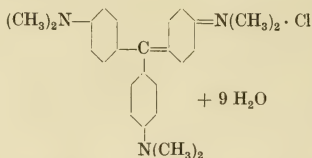
<sup>3)</sup> H. Fühner, Archiv f. experim. Pathol. u. Pharmacol. **59**, 164 (1908).

<sup>4)</sup> J. Dreyfus, Contribution à l'étude de la perméabilité rénale. Thèse. Lyon 1898.

<sup>5)</sup> P. Ehrlich, Therap. Monatshefte 1887, S. 88.



das Krystallviolett, das Chlorid des Hexamethyl-p-rosanilins ( $C_{25}H_{30}N_3Cl + 9 H_2O$ ), nach von Baeyer ein Hexamethyldiamidofuchsonimoniumchlorid nachstehender Formel



Unter dem Namen Pyoctaninum caeruleum (Merck) wird ein zu medizinischer Verwendung bestimmtes Präparat hergestellt, das im wesentlichen aus den Chlorhydraten des Penta- und Hexamethylpararosanilins besteht. Gentianaviolett (zu mikroskopischen Zwecken) stellt ein dextrinhaltiges Methylviolett dar.

Das Krystallviolett bildet grünglänzende Krystalle. Die andern Sorten kommen meist in Pulverform in den Handel. Alle Produkte lösen sich in Wasser und Alkohol mit violetter Farbe. Methylviolett (Dahlia) ist nach Overton<sup>1)</sup> unlöslich in Olivenöl, ziemlich leicht löslich in Cholesterin-Olivenöl, besser in Cholesterin-Benzol und Lecithin-Benzol. Natronlauge fällt die wenig gefärbte, in Äther lösliche Base aus. Progressiver Salzsäurezusatz zu Methylviolettlösungen gibt erst Blau-, dann Grün-, zuletzt Gelbfärbung. Methylviolett dient als Reagens auf Amyloid und auf Gallenfarbstoff, welche einen Farbumschlag von Violett in Rot hervorbringen.

Das Methylviolett wird, wie sich schon an Glaswänden und in instruktiver Weise am isolierten Froschherzen zeigen läßt, sehr stark aus seinen wässerigen Lösungen adsorbiert und diffundiert langsam durch tierische Membranen [Fühner<sup>2)</sup>]. Von tierischen Geweben wird es namentlich reichlich in der Leber gespeichert [Cavazzani<sup>3)</sup>]. Von allen Triphenylmethanfarbstoffen scheinen die Methylviolette die stärksten allgemeinen Protoplasmagifte zu sein: Subcutane Injektionen machen lokale Nekrosen (Penzoldt und Bechh<sup>4)</sup>, Gabritschewsky<sup>5)</sup>, Weber und Krause<sup>6)</sup>, Fühner, Frommherz). Über Augenschädigungen durch Methylviolett ist schon von Jänicke<sup>7)</sup>, dann von Gräflin<sup>8)</sup> und von Vogt<sup>9)</sup> berichtet worden. Zu den häufigen Tintenstiftverletzungen am Auge vgl. Oloff<sup>10)</sup>.

Dieser Allgemeinwirkung entspricht die ausgeprägte entwicklungshemmende Wirkung auf Bakterien, welche nahezu gleichzeitig von Penzoldt und Bechh<sup>4)</sup>, Stilling<sup>11)</sup> und Behring<sup>12)</sup> aufgefunden wurde. Nach Stil-

<sup>1)</sup> E. Overton, Jahrb. f. wissensch. Botanik **34**, 678 (1900).

<sup>2)</sup> H. Fühner, Archiv f. experim. Pathol. u. Pharmakol. **59**, 164 (1908); **69**, 29, Anm. (1912).

<sup>3)</sup> E. Cavazzani, Arch. ital. de Biol. **26**, 27 (1896).

<sup>4)</sup> F. Penzoldt, Archiv f. experim. Pathol. u. Pharmakol. **25**, 310 (1890). — A. Bechh, Über die antibakteriellen Wirkungen einiger Anilinfarben. Diss. Erlangen 1889.

<sup>5)</sup> G. Gabritschewsky, Arch. intern. d. Pharmacod. et d. Thér. **7**, 115 (1900).

<sup>6)</sup> Dr. Weber u. M. Krause, Berl. klin. Wochenschr. 1907, S. 192. — H. Weber, Zeitschr. f. experim. Pathol. u. Ther. **4**, 611 (1907).

<sup>7)</sup> Dr. Jänicke, Fortschritte d. Medizin **8**, 460 (1890).

<sup>8)</sup> A. Gräflin, Zeitschr. f. Augenheilk. **10**, 193 (1903).

<sup>9)</sup> A. Vogt, Zeitschr. f. Augenheilk. **13**, 117 u. 226 (1905).

<sup>10)</sup> H. Oloff, Münch. med. Wochenschr. 1916, S. 1138.

<sup>11)</sup> J. Stilling, Anilinfarbstoffe als Antiseptica. Straßburg 1890.

<sup>12)</sup> Dr. Behring, Zeitschr. f. Hyg. **7**, 173 (1889).

ling und Wortmann sind Methylviolettlösungen 1 : 4000 entwicke-  
 lungshemmend für Fäulnisbakterien. Genauere Werte an verschiedenen Bakterien-  
 arten hat Jänicke<sup>1)</sup> bestimmt. Nach Eisenberg<sup>2)</sup> ist die Wirksamkeits-  
 grenze von Krystallviolett für die widerstandsfähigsten gramnegativen Bak-  
 terien 1 : 100, für grampositive dagegen 1 : 1 000 000. Noch in vielen anderen  
 Untersuchungen wurden die Angaben von Penzoldt und von Stilling bestä-  
 tigt. Hier seien als neuere Arbeiten über den Farbstoff nur diejenigen von  
 Frommherz<sup>3)</sup> über seine Verwendung als Antisepticum in der Tierheilkunde,  
 die Prüfung an augenpathogenen Keimen von Römer, Gebb und Löhlein<sup>4)</sup>  
 und die chirurgische Verwendung zur Wundbehandlung von Baumann<sup>5)</sup>  
 erwähnt. Gentianaviolett speziell ist von Churchman<sup>6)</sup> und von Krum-  
 wiede und Pratt<sup>7)</sup> untersucht worden. Krystallviolett in der Verdünnung  
 1 : 100 000 Nähragar hindert nach Drigalski<sup>8)</sup> nicht die Entwicklung von  
 Typhuskeimen, dagegen von Kokken und vielen andern Bakterien und findet  
 darum differentialdiagnostische Verwertung. Bakterientoxine (Diphtherie  
 und Tetanus) binden den Farbstoff nach Gabritschewsky<sup>9)</sup> in vitro  
 und werden so entgiftet. Im Tierkörper wirkt derselbe aber nicht stark antitoxisch.  
 Immerhin soll es nach Uhlenhuth und Messerschmidt<sup>10)</sup> durch in-  
 travenöse Gaben von Methylviolett gelingen, Typhusbacillen in der Gallen-  
 blase experimentell infizierter Kaninchen abzutöten, ein Erfolg, der dadurch  
 bedingt wird, daß der Farbstoff bei parenteraler Zufuhr durch die Galle  
 ausgeschieden wird.

An höheren Pflanzen hat Pfeffer<sup>11)</sup> ausgedehnte Versuche mit Methyl-  
 violett angestellt. Nach Overton<sup>12)</sup> dringt der Farbstoff leicht in Pflanzen-  
 und Tierzellen ein. Eine eingehende Untersuchung über die Permeabilität  
 von Pflanzenzellen für Methylviolett verdanken wir Szücs<sup>13)</sup>. Bokorny<sup>14)</sup>  
 prüfte Methylviolett verschiedener Konzentration an Algen und Infusorien.  
 Tappeiner und Jodlbauer (S. 41) fanden an Paramäzieren eine Methyl-  
 violettssorte des Handels und Krystallviolett von gleichstarker Wirkung. Durch  
 die Konzentration 1 : 500 000 wurden die Tiere in 8 Stunden abgetötet. Gegen-  
 über Trypanosomen ist nach Versuchen von Weber und Krause an infi-  
 zierten Ratten Krystallviolett dem Trypanrot überlegen, besitzt aber keine  
 Vorzüge dem Brillantgrün gegenüber.

Für Salamander soll nach Galeotti<sup>15)</sup> Gentianaviolett in Dosen von 10 mg  
 intraperitoneal unschädlich sein, während dies Produkt für Frösche nach  
 Garmus<sup>16)</sup> sehr giftig ist. Auch das Methylviolett des Handels ist an Fröschen

<sup>1)</sup> Dr. Jänicke, l. c.

<sup>2)</sup> Ph. Eisenberg, Centralbl. f. Bakteriöl. u. Parasitenk. **71**, 489 (1913).

<sup>3)</sup> E. Frommherz, Die Wirkungsweise des Pyocyanin coeruleum. Diss. Stutt-  
 gart 1912. (Hier ausführliches Literaturregister über Pyocyanin!)

<sup>4)</sup> P. Römer, H. Gebb u. W. Löhlein, Archiv f. Ophthalmol. **87**, 15 (1914).

<sup>5)</sup> E. Baumann, D. med. Wochenschr. 1916, S. 1805. — Vgl. auch: Therstappen,  
 Münch. med. Wochenschr. 1917, S. 996; Hey, Berl. klin. Wochenschr. 1917, S. 32.

<sup>6)</sup> J. W. Churchmann, Journ. of exp. medic. **16**, 221 u. 822 (1912); **17**, 373 (1913).

<sup>7)</sup> Ch. Krumwiede und J. Pratt, Journ. of exper. medic. **19**, 20 (1914).

<sup>8)</sup> Dr. von Drigalski u. H. Conradi, Zeitschr. f. Hyg. **39**, 289 (1902).

<sup>9)</sup> G. Gabritschewsky, l. c.

<sup>10)</sup> P. Uhlenhuth u. Th. Messerschmidt, D. med. Wochenschr. 1920, S. 1293.

<sup>11)</sup> W. Pfeffer, l. c. S. 247.

<sup>12)</sup> E. Overton, l. c. S. 670.

<sup>13)</sup> J. Szücs, Studien über Protoplasmapermeabilität. Sitzungsber. d. Kais. Akad.  
 d. Wiss. in Wien, Math.-naturw. Kl., **119**, Abt. I, Juli 1910.

<sup>14)</sup> Th. Bokorny, Archiv f. d. ges. Physiol. **110**, 177 (1905).

<sup>15)</sup> G. Galeotti, Zeitschr. f. wissenschaftl. Mikroskopie **11**, 182 (1894).

<sup>16)</sup> A. Garmus, Zeitschr. f. Biol. **58**, 204 (1912).

stark wirksam. Nach Höber<sup>1)</sup> tötet Methylviolett (Dahlia) Temporarienlarven schon in der Konzentration 1 : 2 000 000. Die Giftigkeit des Farbstoffes für Kaulquappen wird nach Traube<sup>2)</sup> durch Natriumcarbonat erhöht. Für Frösche (offenbar Grasfrösche) gibt Beckh<sup>3)</sup> an, daß schon  $\frac{1}{10}$  mg des Farbstoffes (in 0,2proz. Lösung Tieren in den Rückenlymphsack injiziert) im Verlauf von 3 Stunden töten. 4 mg lähmten schon innerhalb 1 Stunde. Für das Krystallviolett bestimmte Fühner<sup>4)</sup> als tödliche Dosen für kleine Wasserfrösche (20 g) bei Injektion in den Brustlymphsack die Menge von 1 mg, für ebenso schwere Grasfrösche die Menge von  $\frac{1}{2}$  mg. Es kann bei diesen kleinen Gaben 24 Stunden und länger währen, bis die Frösche reflexlos werden und das Herz schließlich in Diastole stillsteht. Bei größeren Gaben tritt die Wirkung rascher ein und es bildet sich, wie Fühner fand, systolische Contractur des Herzens aus. Herzstillstand kann dabei wie bei Digitalisglykosiden zustande kommen, während die Tiere noch gut beweglich sind. Die Erscheinungen einer progressiven Vergiftung lassen sich besonders gut bei Injektion der Farbstofflösung in den Oberschenkellymphsack beobachten. Dabei dringt der Farbstoff langsam herzwärts vor und das absterbende Herz ist schließlich intensiv violett gefärbt, während die Thoraxmuskulatur noch kaum gefärbt erscheint.  $\frac{4}{100}$  mg Krystallviolett sind für das Herz in situ und das isolierte Herz mittelgroßer Wasserfrösche die tödliche Grendose. Gleichzeitige Alkoholgaben erhöhen nach Fühner die Wirkung des Methylvioletts am Herzen, Blutserum vermindert dieselbe nach Oppenheimer<sup>5)</sup>. Die Wirkung des Methylvioletts am isolierten Froschherzen wurde von Sluyterman<sup>6)</sup>, seine konstriktorische Wirkung auf die Blutgefäße des Frosches von Stroo mann<sup>7)</sup> eingehender analysiert. Nach Pietrkowski<sup>8)</sup> wird durch Vorhofdehnung die Speicherungsfähigkeit des Herzens für den Farbstoff gesteigert. Nach dem Genannten bewirkt Methylviolett in gleicher Weise wie Strophanthin bei seiner Adsorption durch die Herz wand eine Verfestigung ihrer Oberfläche.

Über die Giftigkeit des Methylvioletts für Warmblüter liegen zahlreiche Beobachtungen vor. Nach Jänicke<sup>9)</sup> ertragen Mäuse Methylviolett in Lösung 1 : 1000 subcutan ohne Störung in der Menge von 0,5 mg pro 20 g Tier. Intraperitoneal sterben sie nach 0,1 mg. In Versuchen von Frommherz<sup>10)</sup> an Meerschweinchen bewirkte die Dose von 0,2 g (in 10 ccm) an einem Tier von 720 g eine im Verlauf von 10 Tagen tödliche Kachexie. 0,1 g in Pillenform verursachte innerlich bei einem andern Tier Magenperforation. An Kaninchen fanden Penzoldt und Beckh durch subcutane Dosen von 0,05 g pro Kilogramm Tier nur lokale Wirkungen. Die tödliche Dose subcutan gibt Gautrelet<sup>11)</sup> mit 0,25 g pro Kilogramm Tier an. Frommherz sah bei 10 Tage langer Verabreichung von 0,1 g Pyocetanin (10 ccm 1proz. Lösung) mit der Schlundsonde bei Kaninchen verminderte Freßlust und Gewichtsabnahme. Hingegen

<sup>1)</sup> R. Höber, Archiv f. d. ges. Physiol. **86**, 199 (1901).

<sup>2)</sup> J. Traube, Biochem. Zeitschr. **42**, 496 (1912).

<sup>3)</sup> A. Beckh, Diss. S. 27.

<sup>4)</sup> H. Fühner, Archiv f. experim. Pathol. u. Pharmakol. **69**, 31 (1912).

<sup>5)</sup> E. Oppenheimer, Biochem. Zeitschr. **55**, 149 (1913).

<sup>6)</sup> A. Sluyterman, Zeitschr. f. Biol. **57**, 125 (1911).

<sup>7)</sup> G. Stroo mann, Zeitschr. f. d. ges. experim. Med. **2**, 293 (1914).

<sup>8)</sup> G. Pietrkowski, Arch. f. exp. Pathol. u. Pharm. **81**, 51 (1917); **85**, 310 (1920).

<sup>9)</sup> Dr. Jänicke, Fortschr. d. Med. **8**, 468 (1890).

<sup>10)</sup> E. Frommherz, Die Wirkungsweise des Pyocetaninum coeruleum. Diss. Stuttgart 1912. S. 11.

<sup>11)</sup> J. Gautrelet, Compt. rend. de la Soc. de Biol. **62**, 511 (1907).



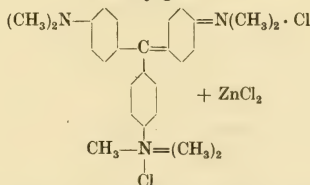
brachte Stilling Kaninchen den Farbstoff mit dem Futter „grammweise“ ohne jede Störung bei. Auch Grandhomme<sup>1)</sup> beschreibt die Unschädlichkeit von täglichen Gaben von 0,5 g Farbstoff auf 50 g Gerste verteilt, ein Futter, mit dem die Versuchstiere mehrere Wochen lang ernährt wurden. Bei intravenöser Injektion sind 0,01—0,015 g pro Kilogramm Kaninchen nach Frommherz tödliche Dosen. Unter langsamer intravenöser Infusion von 1proz. Krystallviolettlösung bei Kaninchen sinkt nach Fühner der Blutdruck fortschreitend bis zum Tode ab und das stillstehende Herz zeigt ausgeprägte systolische Contractur. Gentianaviolett hat Churchman<sup>2)</sup> Kaninchen intravenös injiziert, wobei durch die Menge von 10 ccm  $\frac{1}{2}$ proz. Lösung manche Tiere unter Krämpfen eingingen. An Hunden hat Santori<sup>3)</sup> Versuche mit Methylviolett angestellt. Schon durch tägliche Gaben von 0,1 g in Fleisch starb ein Tier von  $7\frac{1}{2}$  kg unter wiederholtem Erbrechen und rascher Gewichtsabnahme am 13. Tage. Bei der Sektion waren die Organe anämisch, ein Befund, welchen Weber und Krause auch an Ratten erhoben haben.

Kleine Gaben Methylviolett werden im Organismus des Warmblüters rasch entfärbt und sind nicht mehr aufzufinden. Bei Injektion rasch tödlicher Dosen sind die Organe stark violett gefärbt. Bei großen innerlichen Gaben können Harn und Kot violett sein. Meist erscheint der Harn aber selbst bei intravenöser Applikation nur blaß violett, dunkler dagegen die Galle (Frommherz). Übergang von Methylviolett in die Galle hat in Versuchen am Hunde auch schon Barbera<sup>4)</sup> beobachtet. Wahrscheinlich verläßt der größte Teil des Farbstoffes den Tierkörper in veränderter (reduzierter? gepaarter?) Form im Harn.

Erwähnt sei hier noch, daß nach Versuchen von Cavazzani<sup>5)</sup> das Methylviolett im Gegensatz zum Methyleneblau in der Leber die Wärmeproduktion hemmt und daß der Farbstoff reichlich, wie oben erwähnt, in der Leber abgelagert wird. Nach Ribauts<sup>6)</sup> Versuchen an Hunden soll das Methylviolett die antikoagulatorische Funktion der Leber auf das Blut hemmen.

Das Verhalten von Methylviolett im Organismus von niederen Tieren (Schnecken, Krebsen usw.) hat Cuénot<sup>7)</sup> untersucht.

### Methylgrün.



Durch Methylierung des Krystallvioletts (mit Chlormethyl) entsteht das Methylgrün, welches als krystallisiertes Chlorzinkdoppelsalz der Formel  $\text{C}_{26}\text{H}_{33}\text{N}_3\text{Cl}_2 + \text{ZnCl}_2$  in den Handel kommt. Im Gegensatz zum Methyl-

<sup>1)</sup> Dr. Grandhomme, l. c. S. 24.

<sup>2)</sup> J. W. Churchman and L. F. Herz, Journ. of experim. Med. **18**, 579 (1913).

<sup>3)</sup> S. Santori, Moleschotts Unters. z. Naturlehre **15**, 39 (1895).

<sup>4)</sup> A. G. Barbera, Boll. d. sc. med. di Bologna **11** (1900); zit. nach Malys Jahresber. d. Tierchemie **30**, 440 (1900); **31**, 548 (1901).

<sup>5)</sup> E. Cavazzani, Atti dell'Acad. d. sc. med. e nat. di Ferrara 1897; zit. nach Malys Jahresber. d. Tierchemie **27**, 560 (1897).

<sup>6)</sup> H. Ribaut, Compt. rend. de la Soc. de Biol. **53**, 442 (1901).

<sup>7)</sup> L. Cuénot, Arch. de Biol. **12**, 683 (1892).

violett ist das Methylgrün in Alkohol unlöslich, in Wasser dagegen viel leichter als jenes löslich. Durch Natronlauge wird die blaugrüne wässrige Lösung entfärbt. Aus der alkalischen Lösung läßt sich die freie Farbstoffbase als echte quartäre Ammoniumbase durch Äther nicht ausschütteln. In freier oder in Salzform in Äther lösliche Methylgrünsorten, wie solche im Handel vorkommen, haben andere Konstitution und andere pharmakologische Eigenschaften als die hier genannten. Auch in Cholesterin-Benzol ist das Farbsalz nach Höber<sup>1)</sup> unlöslich, während ein früher von Overton<sup>2)</sup> geprüftes Produkt darin löslich war.

In lebende pflanzliche und tierische Zellen dringt das Methylgrün trotz seiner Lipoidunlöslichkeit nach Höber leicht ein, gelangt aber nach Ehrlichs<sup>3)</sup> intravenösen Versuchen an Kaninchen — wie übrigens auch lipoidlösliche Triphenylmethanfarbstoffe — nicht ins Zentralnervensystem. Im Gegensatz zum Krystallviolett wird das Methylgrün von den Geweben nur wenig adsorbiert; damit in Zusammenhang ist seine allgemeine Protoplasmagiftwirkung eine nur geringe. Auch die Wirksamkeit des Methylgrüns gegenüber Bakterien, ist eine bei weitem schwächere als die des Methylvioletts. Grampositive Bakterien werden durch Methylviolett noch in der Verdünnung 1 : 1 000 000 in ihrer Entwicklung gehemmt, durch Methylgrün erst in der Verdünnung 1 : 20 000 [Eisenberg<sup>4)</sup>]. Nach Bestimmungen von Wolff<sup>5)</sup> werden Methylgrünlösungen durch Bakterien reduziert oder jedenfalls entfärbt. Auch lebende tierische Gewebe entfärben den Farbstoff leicht [Fühner, Verzár<sup>6)</sup>]. An Leukocyten hat dies Mosso<sup>7)</sup> beobachtet. Erst tote Zellen färben sich grün. Hinsichtlich der interessanten kernfärberischen Eigenschaften des Methylgrüns (vgl. S. 1213), sei auf die Arbeiten von Heidenhain<sup>8)</sup>, Fühner<sup>9)</sup>, Pappenheim<sup>10)</sup> und Unna<sup>11)</sup> verwiesen.

Wie für viele andere Farbstoffe, so ist auch für das Methylgrün von Cuénot<sup>12)</sup> die Ausscheidung an Schnecken, Krebsen, Insekten usw. untersucht worden. Nach Galeotti<sup>13)</sup> sterben Salamander innerhalb 4 Stunden nach intraperitonealer Injektion von 14 mg Methylgrün. Kaulquappen sterben nach Höber<sup>14)</sup> schon in Konzentrationen 1 : 2 000 000 des Farbstoffes. In Versuchen von Traube<sup>15)</sup> an Kaulquappen ergab sich viel geringere Giftigkeit für das Methylgrün als für Methylviolett, doch wird seine Giftigkeit beträchtlich durch Zusatz von Natriumcarbonat gesteigert. Entsprechend seiner Konstitution als quartärer Ammoniumverbindung besitzt das Methylgrün, wie Fühner<sup>16)</sup> gezeigt hat, typische Curarinwirkung. 2 mg zinkhaltiges oder

<sup>1)</sup> R. Höber, *Biochem. Zeitschr.* **20**, 65 (1909).

<sup>2)</sup> E. Overton, *Jahrb. f. wissensch. Botanik* **34**, 679 (1900).

<sup>3)</sup> P. Ehrlich, *Therap. Monatshefte* 1887, S. 88.

<sup>4)</sup> Ph. Eisenberg, *Centralbl. f. Bakt. u. Parasitenk.* **71**, 489 (1913).

<sup>5)</sup> A. Wolff, v. Baumgarten, *Tübinger Arbeiten* **3**, 294 (1902).

<sup>6)</sup> F. Verzár, *Bioch. Zeitschr.* **90**, 73, (1918).

<sup>7)</sup> A. Mosso, *Arch. ital. de Biol.* **10**, 29 (1888).

<sup>8)</sup> M. Heidenhain, *Archiv f. d. ges. Physiol.* **90**, 115 (1902).

<sup>9)</sup> H. Fühner, *Archiv f. experim. Pathol. u. Pharmakol.* **59**, 173 (1908).

<sup>10)</sup> A. Pappenheim, *Folia haematologica* **10**, 572 (1910).

<sup>11)</sup> P. G. Unna u. L. Golodetz, *Die Bedeutung des Sauerstoffs in der Färberei*. Leipzig u. Hamburg 1912. S. 7.

<sup>12)</sup> L. Cuénot, *Arch. de Biol.* **12**, 683 (1892); **13**, 245 (1893) usw.

<sup>13)</sup> G. Galeotti, *Zeitschr. f. wissenschaftl. Mikroskopie* **11**, 183 (1894).

<sup>14)</sup> R. Höber, *Archiv f. d. ges. Physiol.* **86**, 199 (1901).

<sup>15)</sup> J. Traube, *Biochem. Zeitschr.* **42**, 496 (1912).

<sup>16)</sup> H. Fühner, *Ber. d. Deutsch. chem. Gesellsch.* **39**, 2437 (1906); *Archiv f. experim. Pathol. u. Pharmakol.* **59**, 161 (1908).

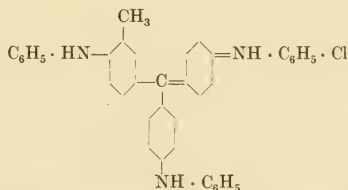
von Zink befreites Methylgrün lähmen Wasserfrösche von 50 g in 30 Minuten vollständig. Das Bild der Vergiftung gleicht durchaus dem bei Curarinvergiftung. Irgendwelche intravitale spezifische Färbung der motorischen Nervenenden oder einer „receptive substance“ in ihrer Umgebung, findet dabei nicht statt. Methylgrün besitzt weder digitalin- noch muscarinähnliche Wirkung am Froschherzen.

Die tödliche Dose für Kaninchen (innerhalb 30 Minuten) ist bei subcutaner Injektion 30 mg pro Kilogramm Tier. Per os sah Fühner bei der 15fachen subcutan tötenden Dose der zinkfreien Lösung keine Schädigung der Tiere. Intravenös bewirkt das Methylgrün an Kaninchen auf Gefäß-erweiterung zurückzuführende Blutdrucksenkung, wie sie sich auch beim Curarin findet, hier aber bei gleichstarker peripherer Wirkung weniger ausgeprägt ist.

Frösche scheiden auch nach Vergiftung mit der Lösung der ungefärbten Base grünen Harn aus. Der Kaninchenharn ist ungefärbt und wird durch Neutralisierung mit Säure grün. Die Ausscheidung des Farbstoffes durch die Froshniere ist auch von Höber festgestellt worden.

Jodgrün. Durch Einwirkung von Jodmethyl auf Methylviolett (an Stelle von Chlormethyl bei Herstellung des Methylgrüns) wurde früher das heute als Farbstoff veraltete Jodgrün gewonnen. Das Produkt dürfte, wie das Methylgrün, Curarewirkung besitzen. Innerliche Gaben von 2 g sind für mittelgroße Hunde nicht ungiftig (Chlopin, S. 175).

### Anilinblau.



Durch Behandeln der Rosanilinbase mit Anilin bei Gegenwart von Benzoesäure entsteht das Triphenylrosanilin, welches als Salz blau gefärbt ist und Anilinblau („spritlöslich“) genannt wird. Als Chlorid kommt dem Farbstoff die obenstehende Konstitution zu. Durch Behandeln mit Schwefelsäure werden aus diesem Produkt die Mono-, Di- und Trisulfosäuren erhalten, welche in Form der wasserlöslichen Salze als Anilinblau „wasserlöslich“ in den Handel kommen. Das Natronsalz der Monosulfosäure bildet das Alkali-blau der Technik. Die Farbstoffe Methylblau, Marineblau, Bayrischblau, Helvetiablau, Wasserblau stellen Salze der Di- und Trisulfosäuren dar.

In der Literatur sind Versuche mit einer ganzen Reihe von Marken des wasserlöslichen Anilinblaus verzeichnet.

Iwanoff<sup>1)</sup> versuchte im Anschluß an Ehrlichs Publikationen über Methylenblau die Behandlung Malariakranker mit Anilinblau. Er will dabei Erfolge gesehen haben. Die Patienten ertrugen Tagesdosen von 0,6–1,0 g ohne sichtbare Schädigung. Der Harn färbte sich rasch blau. Die leichte Ausscheidung wasserlöslichen Anilinblaus im Harn von Warmblütern und von Fröschen, trotz der Lipoidunlöslichkeit des Farbstoffes nach Overton

<sup>1)</sup> A. Iwanoff, Deutsche med. Wochenschr., Therap. Beilage 1900. S. 83.



und seines Nichteindringens in Pflanzenzellen nach Pfeffer und nach Ruhland, ist zuerst von Chrzonszczewsky<sup>1)</sup>, später von Gurwitsch<sup>2)</sup>, von Höber und Königsberg<sup>3)</sup> und Höber und Kempner<sup>4)</sup> gezeigt worden.

An Bakterien sind neuerdings von Römer, Gebb und Löhlein<sup>5)</sup> die Marken Alkaliblau 2 B, Marineblau, Wasserblau R geprüft worden. Das von Penzoldt und Beckh<sup>6)</sup> schon 1889 untersuchte Produkt (Phenylblau) erwies sich als ziemlich kräftig entwicklungshemmend für Bakterien. Von diesem Farbstoff tötete die Menge von 8 mg einen Frosch unter allmählicher Lähmung und intensiver Blaufärbung im Verlaufe von 5 Stunden. Für Kaninchen erwies sich 0,1 g pro Kilogramm Tier subcutan als unschädlich. Von Marineblau bestimmte Gautrelet<sup>7)</sup> die Menge von 0,75 g pro Kilogramm Tier subcutan als tödliche Dose. Innerlich unschädliche Gaben des wasserlöslichen Anilinblaus hat Grandhomme<sup>8)</sup> längere Zeit Kaninchen im Futter verabreicht. Große Mengen haben Höber und Königsberg zum Zwecke intravitale Färbung Kaninchen intravenös injiziert. Nach Versuchen von Santori<sup>9)</sup> am Hunde ist Alkaliblau innerlich und subcutan als ungiftig zu betrachten. Wasserblau erwies sich dagegen in wiederholten Dosen schon von 0,5 g subcutan als schädlich, innerlich in Grammdosen als ungiftig.

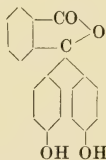
## IV. Xanthonfarbstoffe (Phthaleine).

### Phenolphthalein.

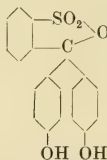
Das Phenolphthalein, welches durch Kondensation von Phthalsäureanhydrid und Phenol entsteht, hat neuerdings Bedeutung als Abführmittel gewonnen und ist bei jener Gruppe besprochen.

### Phenolsulfophthalein.

Das Phenolsulfophthalein ist dem Phenolphthalein entsprechend konstituiert, besitzt aber in seiner Formel an Stelle der CO-Gruppe eine SO<sub>2</sub>-Gruppe.



Phenolphthalein.



Phenolsulfophthalein.

<sup>1)</sup> N. Chrzonszczewsky, Virchows Archiv **35**, 157 (1866).

<sup>2)</sup> A. Gurwitsch, Arch. f. d. ges. Physiol. **91**, 95 (1902).

<sup>3)</sup> R. Höber u. A. Königsberg, Archiv f. d. ges. Physiol. **108**, 325 (1905).

<sup>4)</sup> R. Höber u. F. Kempner, Biochem. Zeitschr. **11**, 105 (1908).

<sup>5)</sup> P. Römer, H. Gebb u. W. Löhlein, Archiv f. Ophthalmol. **87**, 14 (1914).

<sup>6)</sup> F. Penzoldt, Archiv f. experim. Pathol. u. Pharmakol. **26**, 310 (1890). — A. Beckh, Über die antibakteriellen Wirkungen einiger Anilinfarbstoffe. Diss. Erlangen 1889.

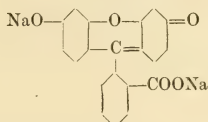
<sup>7)</sup> J. Gautrelet, Compt. rend. de la Soc. de Biol. **62**, 511 (1907).

<sup>8)</sup> Dr. Grandhomme, l. c. S. 24.

<sup>9)</sup> S. Santori, Moleschotts Unters. z. Naturlehre **15**, 39 (1895).

Das gleichfalls bei den Abführmitteln besprochene Produkt ist pharmakologisch von Abel und Rowntree<sup>1)</sup> geprüft und von Rowntree und Geraghty<sup>2)</sup> zur klinischen Nierendiagnostik an Stelle von Methylenblau oder Säurefuchsin, welche seither zu diesen Zwecken Verwendung fanden, empfohlen worden.

### Fluorescein.



Das Fluorescein (Uranin) stellt das Natriumsalz des Resorcinphthaleins ( $C_{20}H_{10}O_5Na_2$ ) dar und wird durch Zusammenschmelzen von Phthalsäureanhydrid und Resorcin in Form der freien Säure gewonnen. Seiner Konstitution als Natriumsalz entspricht die obenstehende Formel. Das Produkt löst sich in Wasser mit gelber Farbe und intensiv gelbgrüner Fluoreszenz. Leichter ist es in Alkohol löslich. Salzsäure fällt die freie Säure aus.

Wie durch andere fluoreszierende Stoffe, wird auch durch Fluorescein die Giftigkeit von Ricin, Crotin und andern Toxinen bei Belichtung zusammen mit dem Farbstoff nach Tappeiner und Jodlbauer (S. 131) abgeschwächt.

In manche Zellarten, namentlich in die der Pflanzen, scheint das Fluorescein, dem Eosin entsprechend, nicht oder nur sehr langsam einzudringen. Dadurch würde die Angabe von Eisenberg<sup>3)</sup> verständlich, daß selbst 4proz. Lösungen nur für empfindliche grampositive Bakterien schädlich sind. Als bactericide Mittel sind neuerdings Fluorescein-Metallverbindungen dargestellt und empfohlen worden. „Caviblen“ ist eine Fluorescein-Silberverbindung, welche gegen Gonorrhoe Verwendung findet [Bruck<sup>4)</sup>]. Gegen bakterielle Augenerkrankungen wurde eine Fluorescein-Zinkverbindung versucht [Wolff<sup>5)</sup>]. Fluorescein-Quecksilberverbindungen sind in ihrer Wirksamkeit von Hahn und Kostenbader<sup>6)</sup> bei Hühnerspirillöse geprüft worden.

Nicht so resistent wie Bakterien erwiesen sich in den Versuchen von Tappeiner und Jodlbauer (S. 6) Paramäzieren. Immerhin können im Dunkeln Verdünnungen von 1 : 500 und selbst 1 : 250 unschädlich sein. Im Tageslicht sind dagegen Verdünnungen 1 : 1000 und darunter innerhalb weniger Stunden tödlich. An Bakterien ist nach Versuchen von Reitz<sup>7)</sup> selbst im Tageslicht die entwicklungshemmende Wirkung reinen Fluoresceinnatriums eine nur geringe.

Auch für Wirbeltiere ist Fluorescein wenig giftig. Fische (Stichlinge, *Gasterosteus aculeatus*) können sich nach Versuchen von Rost<sup>8)</sup> in 1proz. und selbst in 2proz. Lösung des Farbstoffes mehrere Tage lebend erhalten. An anderer Fischart (Bitterlinge, *Rhodeus amarus*) fanden Jodlbauer und

<sup>1)</sup> J. J. Abel and L. G. Rowntree, Journ. of Pharmacol. a. exp. Ther. **1**, 260 (1909/10).

<sup>2)</sup> L. G. Rowntree and J. T. Geraghty, Journ. of Pharmacol. a. exp. Ther. **1**, 594 (1909/10).

<sup>3)</sup> Ph. Eisenberg, Centralbl. f. Bakt. u. Parasitenk. **71**, 490 (1913).

<sup>4)</sup> C. Bruck, Deutsche med. Wochenschr. 1913, S. 2073.

<sup>5)</sup> L. K. Wolff, Münch. med. Wochenschr. 1914, S. 2002.

<sup>6)</sup> B. Hahn u. E. Kostenbader, Zeitschr. f. Chemother. **2**, 71 (1913).

<sup>7)</sup> A. Reitz, Centralbl. f. Bakt. u. Parasitenk. **45**, 270 (1908).

<sup>8)</sup> E. Rost, Arbeiten a. d. Kais. Gesundheitsamt **40**, 196 (1912).

Busck<sup>1)</sup> geringere Resistenz. Kaulquappen ertragen nach Kost selbst noch stärkere Konzentrationen des Farbstoffes. Für Frösche (Eskulenten) sind Dosen von 10 mg vollkommen unschädlich. Schon bald (20—30 Minuten) nach der Injektion dieser Menge in den Brustlymphsack beobachtet man neben der Hautfärbung deutliche grüne Fluoreszenz der Augen, welche allmählich an Intensität zunimmt und durch mehrere Tage anhält. Während dieser Zeit sezerniert das Versuchstier gelbgrün fluoreszierenden Harn [Dreser<sup>2)</sup>, Fühner]. Die tödliche Dose des Fluoresceinnatriums für Frösche beträgt nach Jodlbauer und Busck (S. 268) 90 mg pro 50 g Froschgewicht. Die Tiere sterben an progressiver zentraler Lähmung. Für weiße Mäuse ist nach denselben Autoren die tödliche Dose im Dunkeln 0,6 mg pro Gramm Tier. Für Meer-schweinchen ist sie um  $\frac{1}{3}$  niedriger. Auch diese Tiere sterben an zentraler Lähmung. An Kaninchen erwiesen sich in Versuchen von Rost innerliche Gaben von 2—3 g pro Kilogramm Tier als nicht tödlich. Hunde ertragen gleichfalls sehr hohe Dosen. Subcutane Injektion starker Farbstofflösungen am Warmblüter bewirkt Abscesse und, namentlich im Licht, Hautnekrosen. Auch am Warmblüter tritt Färbung der Haut und Fluoreszenz der Augen [Ehrlich<sup>3)</sup>] auf. Bei Farbstoffeintritt in die vordere Augenkammer beobachtet man die sog. „Ehrlichsche Linie“. Bei subcutaner Injektion des Farbstoffes an Kaninchen erscheint die grüne Linie nach Rosenow<sup>4)</sup> in 9—13 Minuten. Werden die Tiere mit Kalk vorbehandelt, so ergibt sich Verzögerung des Phänomens, woraus Rosenow auf eine Verminderung der Gefäßdurchlässigkeit schließt. Bei intravenöser Injektion sah Hara<sup>5)</sup> die Linie am Kaninchen durchschnittlich in 26 Sekunden, bei intraperitonealer Injektion in  $1\frac{1}{2}$  Minuten auftreten. Hara benutzt die Methode, um die Resorption aus der Bauchhöhle unter verschiedenen Bedingungen zu verfolgen. Am Auge und an der äußeren Körperhaut ist die Färbung, namentlich an geschädigten Stellen, sehr intensiv und bleibt lange bestehen, eine Beobachtung, welche von Augenärzten [Pflüger<sup>6)</sup>, Straub<sup>7)</sup>] zum Nachweis von Epitheldefekten der Hornhaut Verwendung findet. Neben dieser lokalen Verwendung wird der Farbstoff von Augenärzten [Hamburger<sup>8)</sup>] zu diagnostischen Zwecken in Gaben von 5—6 g innerlich gegeben. Nur erkrankte Augen färben sich auf diesem Wege grün. Selbst Dosen von 15 g innerlich erwiesen sich als unschädlich.

Auch der Warmblüter scheidet, wie Jodlbauer und Busck<sup>9)</sup> fanden und Fleig<sup>10)</sup> bestätigt hat, Fluorescein zum größten Teil unverändert im Harn aus. Der Farbstoff läßt sich aus dem Kaninchenharn nach Ansäuern mit Salzsäure durch Äther ausschütteln. Die Farbstoffausscheidung im Harn erfolgt nach einmaliger Injektion erst im Verlauf von mehreren Tagen. Ein

<sup>1)</sup> A. Jodlbauer u. G. Busck, Arch. intern. d. Pharmacod. et d. Thér. **15**, 267 (1905).

<sup>2)</sup> H. Dreser, Zeitschr. f. Biol. **21**, 60 (1885).

<sup>3)</sup> P. Ehrlich, Deutsche med. Wochenschr. 1882, S. 21.

<sup>4)</sup> G. Rosenow, Zeitschr. f. d. ges. exp. Med. **4**, 427 (1916).

<sup>5)</sup> Y. Hara, Bioch. Zeitschr. **126**, 281 (1921/22).

<sup>6)</sup> Prof. Pflüger, Klin. Monatsbl. f. Augenheilk. **20**, 69 (1882).

<sup>7)</sup> M. Straub, Centralbl. f. prakt. Augenheilk. **12**, 75 (1888). — Vgl. ferner: Dr. Fromm u. Dr. Groenouw, Archiv f. Augenheilk. **22**, 247 (1891).

<sup>8)</sup> C. Hamburger, Berl. klin. Wochenschr. 1909, S. 1402. — Derselbe, Über die Ernährung des Auges. Leipzig 1914.

<sup>9)</sup> A. Jodlbauer u. G. Busck, Arch. intern. d. Pharmacod. et d. Thér. **15**, 272 (1905).

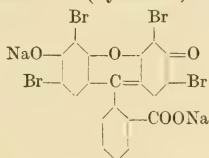
<sup>10)</sup> C. Fleig, Journ. de pharm. et de chim. **29**, 513; zit. nach Malys Jahresber. d. Tierchemie **39**, 297 (1909).



Teil geht in die Faeces über. An der Ausscheidung durch den Darm ist auch die Galle stark beteiligt. Übergang in Speichel und Tränenflüssigkeit findet nach Wessely<sup>1)</sup> nur bei Anwendung übermäßiger Farbdosen statt. Bei mittleren Dosen selbst nicht bei gleichzeitigen Pilocarpingaben. In der Milch von Kühen konnte es van Itallie<sup>2)</sup> auffinden, Koldewijn<sup>3)</sup> dagegen nicht in der Milch von Ziegen. Zur Funktionsprüfung der menschlichen Niere hat Strauß<sup>4)</sup> Fluorescein innerlich gegeben.

Bei intravenöser Injektion fand Ehrlich<sup>5)</sup> den Farbstoff bei Kaninchen nicht im Zentralnervensystem. Hingegen soll Fluorescein beim Menschen nach Eingabe per os den Liquor cerebrosinalis intensiv gelb färben [Salus<sup>6)</sup>]. In Versuchen an weißen Mäusen konnte Zaretsky<sup>7)</sup> den Übergang von Fluorescein auf den Foetus beobachten.

### Eosin und verwandte Farbstoffe (Cyanosin, Erythrosin, Rose bengale).



Das Eosin wird durch Bromierung des Fluoresceins gewonnen und kommt in Form seiner Natron- und Kalisalze in den Handel. Es ist ein Tetra-bromfluorescein und besitzt als Natronsalz die Zusammensetzung  $C_{20}H_6Br_4O_5Na_2$ . Es bildet rote blauglänzende Kryställchen, welche sich in Wasser leicht mit blauroter Farbe und grüner Fluorescenz lösen. Auch Alkohol löst leicht. Salzsäure fällt die freie Eosinsäure als gelbroten Niederschlag aus.

Eosin ist in Salzform nach Overton lipoidunlöslich und entsprechend nach Ehrlich<sup>5)</sup> weder neuro- noch lipotrop. Es dringt in viele lebende Zellarten schlecht ein, wie sich aus den Versuchen von Pfeffer, von Küster und von Ruhland an Pflanzenzellen, aus von Tappeiners<sup>8)</sup> Versuchen an Infusorien, aus solchen von Cooke und Loeb<sup>9)</sup> an Eiern von Seesternen und Fischen ergibt. Hingegen nehmen nach v. Tappeiner<sup>10)</sup> rote Blutkörperchen den Farbstoff reichlich auf und sicherlich durchdringt er leicht die Nierenzellen. Die Haut des Warmblüters durchdringt der Farbstoff nur schwierig; doch läßt sich die Aufnahme nach Jamada und Jodlbauer<sup>11)</sup> durch den elektrischen Strom (Jontophorese) steigern. Wie das Fluorescein, wird auch das Eosin leicht und reichlich von geschädigten Zellen und Geweben gespeichert. Scheinbare Färbung der Gewebe findet unter folgenden Bedingungen statt: Stellt man [nach Galeotti<sup>12)</sup>] weiße Irisblüten mit ihrem

<sup>1)</sup> K. Wessely, Archiv f. (Anat. u.) Physiol. 1903, S. 548; Ergebn. d. Physiol. 4, 627 (1905).

<sup>2)</sup> L. van Itallie, Arch. d. Pharmazie 246, 594 (1908).

<sup>3)</sup> H. B. Koldewijn, Arch. d. Pharmazie 248, 639 (1910).

<sup>4)</sup> H. Strauß, Berl. klin. Wochenschr. 1913, S. 2226.

<sup>5)</sup> P. Ehrlich, Therap. Monatshefte 1887, S. 88.

<sup>6)</sup> R. Salus, zit. nach H. Rotky, Zeitschr. f. klin. Med. 75, 498 (1912).

<sup>7)</sup> S. Zaretsky, Arch. f. pathol. Anat. 201, 39 (1910).

<sup>8)</sup> H. v. Tappeiner, Biochem. Zeitschr. 12, 290 (1908).

<sup>9)</sup> E. Cooke u. L. Loeb, Biochem. Zeitschr. 20, 167 (1909).

<sup>10)</sup> H. v. Tappeiner, Biochem. Zeitschr. 13, 1 (1908).

<sup>11)</sup> K. Jamada u. A. Jodlbauer, Arch. intern. d. Pharmacod. et d. Thér. 19, 215 (1909).

<sup>12)</sup> G. Galeotti, Zeitschr. f. wissenschaftl. Mikroskopie 11, 186 (1894).

Stengel in Eosinlösung, so färben sie sich rasch rot. Der Farbstoff findet sich aber nur in den Gefäßen und ihren Verzweigungen. Die Blüten bleiben in diesem Versuche frisch und welken nicht. Genau in gleicher Weise verhält sich Fluorescein und sicherlich auch Eosin (hier nur weniger deutlich sichtbar!) im Tierversuch bei intravenöser Injektion. Der Farbstoff verteilt sich in den Blutgefäßen und täuscht dadurch totale Gewebsfärbung vor. Wirkliche Gewebsfärbung zeigt sich an der Applikationsstelle bei subcutaner Injektion des Farbstoffes [Jodlbauer und Busck<sup>1)</sup>].

Auch hinsichtlich der Ausscheidung aus dem Tierkörper schließt sich das Eosin dem Fluorescein an. Die Hauptmenge findet sich unverändert im Harn (Jodlbauer und Busck); daneben erfolgt Ausscheidung durch Leber (Galle) und Darm in den Faeces. Übergang in die Milch ist wahrscheinlich, aber nicht beobachtet. Nach Wagner und Plaut<sup>2)</sup> geht auch beim Menschen innerlich zugeführtes Eosin, in den Harn über und färbt denselben rot. Im Fruchtwasser und in Embryonen trächtiger Kaninchen fand Richter<sup>3)</sup> kein Eosin. Dagegen gibt Zaretzky<sup>4)</sup> an, daß der Farbstoff sich bei Mäusen wie das Fluorescein verhält und das Placentarfilter passiert.

Die Giftwirkung des Eosins ist eine relativ schwache. An Bakterien ist dasselbe zuerst von Penzoldt und Beckh, dann von Mettler, Reitz, Noguchi, Titze und endlich von Eisenberg, von Römer, Gebb und Löhlein und von Zeiss<sup>5)</sup> geprüft worden. Nach den Untersuchungen von Zeiss ist das Eosin für die meisten Bakterienarten unschädlich in einer Konzentration von 0,5—2,0% im Nährboden. Dies gilt auch für Diphtheriebacillen, während Pseudodiphtherie und Mikrokokken im Wachstum gehemmt werden, eine Beobachtung, welche wohl differentialdiagnostisch verwertbar ist. Als schwach erweist sich die Eosinwirkung auch an Toxinen, Fermenten, Protozoen unter Lichtabschluß. Hingegen wird sie, wie v. Tappeiner und Jodlbauer fanden, im Lichte außerordentlich gesteigert: „Photodynamische Wirkung“. Nach diesen Autoren werden Paramazien in einer Eosinlösung 1 : 2000 im Lichte in 1 Stunde abgetötet; im Dunkeln ist diese Konzentration für die Infusorien ungiftig. Alkohol steigert nach Szücs und Kisch<sup>6)</sup> die photodynamische Wirkung des Eosins. Die Rolle des Sauerstoffs bei der Lichtwirkung ist von Straub<sup>7)</sup> untersucht worden. Die Wirkung des Eosins im Lichte an Bakterien wurde von Tappeiner und Jodlbauer (S. 106) und ausführlich von Noguchi<sup>8)</sup> geprüft. An Spirillen untersuchte Metzner<sup>9)</sup> die photodynamische Wirkung. An Blutkörperchen liegen Untersuchungen von Jodlbauer und Haffner<sup>10)</sup> und von Ellinger<sup>11)</sup> vor; am isolierten

<sup>1)</sup> A. Jodlbauer u. G. Busck, Arch. intern. d. Pharmacod. et d. Thér. **15**, 270 (1905).

<sup>2)</sup> Wagner u. Plaut, Berl. klin. Wochenschr. 1910, S. 318.

<sup>3)</sup> Ed. Richter, Über Resorptionsverhältnisse für verschiedene Körperregionen, geprüft mittels Eosinlösungen. Hab.-Schrift. Greifswald 1895.

<sup>4)</sup> S. Zaretzky, Virchows Archiv **201**, 42 (1910).

<sup>5)</sup> H. Zeiß, Archiv f. Hyg. **79**, 141 (1913). — Hier die ältere Literatur.

<sup>6)</sup> J. Szücs u. B. Kisch, Zeitschr. f. Biol. **58**, 558 (1912); vgl. dagegen W. Hausmann u. Kolmer, Biochem. Zeitschr. **15**, 12 (1909).

<sup>7)</sup> W. Straub, Münch. med. Wochenschr. 1904, S. 1093; Archiv f. experim. Pathol. u. Pharmacol. **51**, 383 (1904).

<sup>8)</sup> H. Noguchi, Journ. of experim. Med. **10**, 30 (1908); **9**, 281 u. 291 (1907); **8**, 1, 252 u. 268 (1906).

<sup>9)</sup> P. Metzner, Bioch. Zeitschr. **101**, 33 (1920).

<sup>10)</sup> A. Jodlbauer u. F. Haffner, Bioch. Zeitschr. **118**, 150 (1921); Arch. f. d. ges. Physiol. **189**, 243 (1921).

<sup>11)</sup> Ph. Ellinger, Zeitschr. f. physiol. Chem. **116**, 274 (1921).

Froschherzen, Froschmagen und Warmblüterdarm solche von Pick<sup>1)</sup> und seinen Mitarbeitern. Photodynamische Beeinflussung durch Eosin ließ sich auch am Ricin, Saponin, Diphtherie- und Tetanustoxin, Schlangengift u. a. konstatieren. Als „Transportmittel“ für Selen hat v. Wassermann<sup>2)</sup> das Eosin bei Mäusecarcinomen angewandt.

Die Giftigkeit des Eosins ist etwas größer als die des Fluoresceins. Für Fische (Bitterlinge) ist nach Jodlbauer und Busck eine Farbstoffkonzentration von 0,5% in 2 Stunden, von 0,1% in 10 Stunden tödlich. Nach Rost leben Stichlinge in 0,25proz. Lösung von Eosin noch nach mehreren Tagen. Salamander starben in Versuchen von Galeotti innerhalb 4—6 Stunden durch 2 cem 0,75proz. Lösung intraperitoneal. Für Frösche soll der Farbstoff nach Garmus<sup>3)</sup> „stark giftig“ sein. Bei den Bestimmungen von Rost<sup>4)</sup> an Wasserfröschen ergab sich die Menge von 50 mg als tödliche Dose für 50 g Froschgewicht, so daß man das Eosin als starkes Gift für Frösche nicht bezeichnen kann. Ein ähnlicher Wert, wie der von Rost, war früher schon von Jodlbauer und Busck (S. 268) gefunden worden.

Die tödliche Gabe für Mäuse ist nach Jodlbauer und Busck (S. 269) 0,45 g pro Kilogramm Tier subcutan; für Meerschweinchen ist die Dose, wie beim Fluorescein, etwa  $\frac{1}{3}$  niedriger anzusetzen. Bei Einführung per os töten nach Rost (S. 177) erst Mengen von 5 g pro Kilogramm Tier nach 7—19 Stunden; intraperitoneal dagegen schon 0,25 g pro Kilogramm Tier im Verlauf eines Tages. Fütterungsversuche an Kaninchen mit unschädlichen Eosinmengen hat schon Grandhomme<sup>5)</sup> angestellt. Die zur tödlichen Vergiftung per os von Kaninchen, Hunden und Katzen nötigen, sehr hohen Farbstoffmengen hat Rost bestimmt. Die Vergiftungserscheinungen sind, wie beim Fluorescein, wenig charakteristisch: Die Tiere gehen an zentraler Lähmung zugrunde. Eosin, ins Auge gebracht, ist nach Vogt<sup>6)</sup> unschädlich.

Eosin dient seit 1909 in Deutschland zur Kenntlichmachung der aus dem Ausland eingeführten Futtergerste. Fütterungsversuche mit solcher Gerste in größten Mengen an Haustieren (Schweinen, Rindern, Kaninchen, Hühnern, Tauben) von Titze<sup>7)</sup> ergaben deren Unschädlichkeit. An Schweinen (50—100 kg) verursachten Eosinabgaben von 0,5 g pro Kilogramm Tier täglich während der Dauer bis zu 85 Tagen keine Gesundheitsstörung der Tiere. Bei den sofort nach längerer Eosinfütterung geschlachteten Schweinen waren die äußere Haut und die Magendarmschleimhaut gefärbt. Ebenso waren Galle und Harn stark gerötet. Fett und Muskelfleisch zeigten dagegen keine Färbung. Ähnliche Resultate hatten die Versuche von Bierbaum<sup>8)</sup> an Ferkeln. Die Behauptung von Schanz<sup>9)</sup>, daß Eosin, innerlich aufgenommen, für Mensch und Tier im Sonnenlicht gefährlich werde, wird von Rost<sup>10)</sup> zurückgewiesen.

Außer dem Eosin, dem Tetrabromfluorescein, sind im Tierversuch von verschiedener Seite noch die folgenden ihm nahestehenden Verbindungen geprüft worden: Cyanosin (Phloxin), ein Tetrachlortetrabromfluorescein, Erythrosin, ein Tetrajodfluorescein und

<sup>1)</sup> C. Amsler u. E. P. Pick, Arch. f. exp. Pathol. u. Pharm. **82**, 86 (1918); R. Kolm u. E. P. Pick, Ebenda **86**, 1 (1920).

<sup>2)</sup> A. v. Wassermann u. D. v. Hansemann, Berl. klin. Wochenschr. 1912, S. 4.

<sup>3)</sup> A. Garmus, Zeitschr. f. Biol. **58**, 192 (1912).

<sup>4)</sup> E. Rost, l. c. S. 208, Nachtrag.

<sup>5)</sup> Dr. Grandhomme, l. c. S. 27.

<sup>6)</sup> A. Vogt, Zeitschr. f. Augenheilk. **13**, 138 u. 226 (1905).

<sup>7)</sup> C. Titze, Arbeiten a. d. Kais. Gesundheitsamt **40**, 143 (1912).

<sup>8)</sup> K. Bierbaum, Zeitschr. f. Tiermedizin **16**, 227 (1912).

<sup>9)</sup> F. Schanz, Pharmazeut. Zentralhalle 1915, S. 629.

<sup>10)</sup> E. Rost, Medizin. Klinik, 1915, S. 994.





rot. Vergiftungserscheinungen sah der Genannte nur bei hohen Sommertemperaturen. Nach Chlopins (S. 183) Versuchen an Hunden ertragen diese täglich wiederholte Dosen von 3 g ohne stärkere Schädigung. Immerhin ist der Farbstoff als verdächtig zu bezeichnen. Dasselbe gilt für Rhodamin G.

## V. Chinolin-, Acridin- und Anthrachinonfarbstoffe.

### Cyanin und verwandte Chinolinfarbstoffe.

Cyanin (Chinolinblau) entsteht durch Einwirkung von Ätzalkalien auf ein Reaktionsprodukt aus Amyljodid und einem Gemisch von Chinolin und Lepidin ( $\gamma$ -Methylchinolin). Der Farbstoff ist in Wasser kalt fast unlöslich, warm löst er sich in violetter Farbe. In Alkohol löst er sich reichlich mit roter Fluoreszenz. Die verschiedenen Handelsmarken sind nicht untereinander identisch und darum auch von verschiedener Wirksamkeit.

Cyanin ist, wie das Chinolinrot, sehr lichtempfindlich und dient in der Photographie zum Sensibilisieren photographischer Platten.

Certes<sup>1)</sup> empfahl Cyanin 1881 als vitalen Farbstoff für Infusorien und Leukocyten, scheint also ein relativ ungiftiges Präparat in Händen gehabt zu haben. Nach Pfeffer<sup>2)</sup> ist der Farbstoff für Pflanzenzellen giftiger als Methylviolett und nach Behring<sup>3)</sup> erweist er sich auch an Bakterien als außerordentlich wirksam. In den Versuchen von Tappeiner und Jodlbauer (S. 20) mit verschiedenen Cyaninpräparaten an Paramäziden starben dieselben in Konzentrationen 1 : 100 000 in 30–60 Stunden. Die Konzentration 1 : 500 000 ist ungiftig. Für Kaulquappen ist der Farbstoff stark giftig [Martinotti<sup>4)</sup>]. Nach Galeotti<sup>5)</sup> sollen 2 ccm einer „gesättigten“ wässrigen Lösung Salamander intraperitoneal in 5–6 Stunden töten.

Sehr interessant ist die Angabe von Ehrlich<sup>6)</sup>, daß durch die Mischung einer alkoholischen Cyaninlösung mit physiologischer Kochsalzlösung, welche Kaninchen intravenös injiziert wird, keine Färbung des Zentralnervensystems erzielbar ist, hingegen bei Verwendung von Blutserum an Stelle der Kochsalzlösung zur Verdünnung. In letzterem Falle gelangt der Farbstoff in viel feinerer Verteilung ins Blut und kann dann offenbar den Plexus chorioideus passieren.

Chinolinrot. Dieser Farbstoff wurde von Tappeiner und Jodlbauer (S. 20) gleichfalls an Paramäziden geprüft. Der stark fluoreszierende Farbstoff ist im Licht viel wirksamer als im Dunkeln, dabei im ganzen aber weniger giftig als das Cyanin.

Chinolingelb (wasserlöslich). Dieser Farbstoff dringt leicht in lebende Pflanzenzellen ein (Ruhland), ist nach Chlopins (S. 204) Versuchen an Hunden in Grammdosen per os nicht ungiftig und an der menschlichen Haut geprüft unschädlich.

Flavanilin ( $\alpha$ -Amidophenyllepidin). Der Farbstoff besitzt nach Ehrlichs<sup>7)</sup> Versuchen keine trypanocide Wirkung und ist nach demselben Autor „neutrop“. Flavanilin soll nach Focke<sup>8)</sup> Hautausschläge beim Menschen verursachen, was aber ohne Bedeutung ist, da der Farbstoff heute technisch nicht mehr hergestellt wird.

### Trypaflavin.

Unter der Bezeichnung Sanoflavin wird das 3,6-Diaminoacridin therapeutisch gebraucht, das auch Primärflavin oder Proflavin genannt wird. Es ist von verschiedenen Forschern vergleichend mit dem am Stickstoff methylierten Trypaflavin untersucht worden und unterscheidet sich von diesem lediglich in quantitativer Hinsicht. Nach den Versuchen von Neufeld und Schieman n<sup>9)</sup> verschwindet das Sanoflavin, als Produkt mit tertiär an Kohlen-

<sup>1)</sup> A. Certes, *Compt. rend. de l'Acad. des Sc.* **92**, 424 (1881); *Zool. Anzeiger* **4**, 208 (1881).

<sup>2)</sup> W. Pfeffer, *Unters. a. d. botan. Inst. zu Tübingen* **2**, 259 (1886/88).

<sup>3)</sup> Dr. Behring, *Deutsche med. Wochenschr.* 1889, S. 887; *Zeitschr. f. Hyg.* **7**, 173 (1889).

<sup>4)</sup> G. Martinotti, *Zeitschr. f. wissenschaftl. Mikroskopie* **5**, 305 (1888).

<sup>5)</sup> G. Galeotti, *Zeitschr. f. wissenschaftl. Mikroskopie* **11**, 194 (1894).

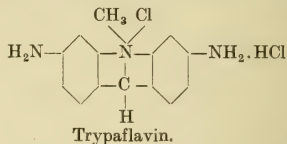
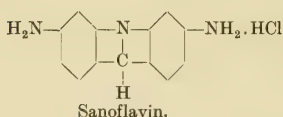
<sup>6)</sup> P. Ehrlich, *Therap. Monatshfte* 1887, S. 88.

<sup>7)</sup> P. Ehrlich, *Berl. klin. Wochenschr.* 1907, S. 282.

<sup>8)</sup> Dr. Focke, *Deutsche Vierteljahrsschr. f. öffentl. Gesundheitspflege* **30**, 720 (1898).

<sup>9)</sup> F. Neufeld u. O. Schieman n, *Deutsche med. Wochenschr.* 1919, S. 844; Dieselben u. Baumgarten, ebenda 1920, S. 1013.

stoff gebundenem Stickstoff, bedeutend langsamer aus der Blutbahn bei intravenöser Injektion, als das Trypaflavin mit seinem quartär gebundenen Stickstoff.



Trypaflavin, auch einfach als Flavin bezeichnet, kommt zur Desinfektion von Mund- und Rachenhöhle unter dem Namen „Panflavin“ in Pastillenform in den Handel [Spieß<sup>1)</sup>].

Der Farbstoff bildet in festem Zustande ein braunrotes Pulver, das sich in Wasser leicht und klar mit gelber Farbe löst. Die Lösungen zeigen eine starke grüne Fluoreszenz, die bis zu Verdünnungen von etwa 1 : 500 000 wahrnehmbar ist und wie bei anderen Acridinen bequem den qualitativen Nachweis der Substanz in Körperflüssigkeiten gestattet. Die Lösungen können ohne Zersetzung gekocht oder bei 120° im Autoklaven erhitzt werden. Doch sind nach Abelmann<sup>2)</sup> namentlich verdünnte Lösungen lichtempfindlich.

Trypaflavinlösungen diffundieren nach den Versuchen von Abelmann und Liesegang<sup>3)</sup> leichter in Gelatine, Eiweiß u. a. als Methylenblau. Trotzdem werden sie nach Lenz<sup>4)</sup> bei subcutaner Injektion langsam resorbiert, was namentlich bei Versuchen an Kaltblütern auffällt und sich durch den kolloidalen Charakter derselben erklärt: Nach Lenz fallen Salzlösungen den Farbstoff aus.

Trypaflavin findet therapeutische Verwendung als Neutralsalz und als saures Produkt, das an eine Aminogruppe ein Molekül Salzsäure angelagert hat. Letzteres entspricht in seiner Zusammensetzung der oben angegebenen Formel. Zu therapeutischen Zwecken dienen meist Lösungen des Farbstoffes in den Konzentrationen 1 : 100 bis 1 : 1000.

Der Farbstoff wurde 1912 von Benda<sup>5)</sup> für Ehrlichs chemotherapeutische Forschungen hergestellt. Er erhielt seinen Namen nach erfolgreichen Versuchen an trypanosomeninfizierten Tieren. Breisinger<sup>6)</sup> sah jedoch bei Rindern, die mit Naganatrypanosomen experimentell infiziert waren, nach intravenöser Injektion von 10 mg pro Kilo Tier keinen deutlichen Erfolg. Ebenso wenig erwies sich das Trypaflavin in Versuchen von Kalberlah und Schloßberger<sup>7)</sup> als wirksam gegen Malaria, trotzdem es, wie neuerdings wieder Lenz zeigte, für Süßwasserinfusorien giftiger ist als Chinin.

Dagegen entdeckte 1913 Browning<sup>8)</sup>, ein Mitarbeiter Ehrlichs, die bedeutende bactericide Wirkung des Farbstoffes bei geringer Allgemeingiftigkeit, Eigenschaften, die seither von vielen Untersuchern bestätigt wurden

<sup>1)</sup> G. Spieß, Deutsche med. Wochenschr. 1920, S. 511.

<sup>2)</sup> A. Abelmann, Pharmaz. Ztg. 1918, Nr. 45.

<sup>3)</sup> A. Abelmann u. R. E. Liesegang, Dermatol. Wochenschr. **67**, 697 (1918).

<sup>4)</sup> E. Lenz, Zeitschr. f. d. ges. experim. Med. **12**, 201 (1921).

<sup>5)</sup> L. Benda, Ber. d. Deutsch. chem. Ges. **45**, 1787 (1912). — Ehrlich-Festschrift, Jena 1914, S. 442.

<sup>6)</sup> K. A. Breisinger, Zeitschr. f. Hyg. **71**, 367 (1912).

<sup>7)</sup> F. Kalberlah u. H. Schloßberger, Deutsche med. Wochenschr. 1918, S. 1100.

<sup>8)</sup> Browning and Gilmour, Journ. Bact. and Path. **18**, 144 (1913). — C. H. Browning, R. Gulbranson, E. L. Kennaway, L. H. D. Thornton, Brit. med. Journ. 1917, Deutsche Übersetzung durch L. Cassella & Co., Frankfurt a. M. 1917.



und eine ausgedehnte therapeutische Verwendung des Trypaflavins und anderer Acridinderivate zur Folge hatten. Sehr bemerkenswert und praktisch wichtig ist die Beobachtung von Browning und seinen Mitarbeitern, daß das Trypaflavin in seiner bactericiden Wirkung durch Serum nicht nur nicht abgeschwächt wird gegenüber seiner Wirkung in Wasser mit 0,7% Pepton, sondern sogar verstärkt. Die folgenden Werte sind einer größeren Tabelle von Browning entnommen.

Tabelle.

Substanz	Staphylococcus aureus		Bacillus coli comm.	
	Abtötungskonz. in Wasser	Abtötungskonz. in Serum	Abtötungskonz. in Wasser	Abtötungskonz. in Serum
Quecksilberchlorid . . . . .	1 : 1 000 000	1 : 10 000	1 : 1 000 000	1 : 10 000
Carbolsäure . . . . .	1 : 250	1 : 250	1 : 500	1 : 500
Malachitgrün (Oxalat) . . . . .	1 : 10 000 000	1 : 40 000	1 : 20 000	1 : 1000
Brillantgrün (Sulfat) . . . . .	1 : 10 000 000	1 : 30 000	1 : 130 000	1 : 3500
Krystallviolett . . . . .	1 : 4 000 000	1 : 400 000	1 : 8000	1 : 8000
Trypaflavin . . . . .	1 : 20 000	1 : 200 000	1 : 1300	1 : 100 000

In der Tabelle sind einige Anilinfarbstoffe, darunter auch Trypaflavin, in abtötenden Verdünnungen für Staphylokokken und Kolibakterien mit Sublimat und Carbolsäure verglichen. Während Carbolsäure, in Serum geprüft, nicht schwächer wirkt als in Peptonwasser, wird Sublimat bei Serumgegenwart bedeutend abgeschwächt, und dies gilt auch mehr oder weniger für Malachitgrün, Brillantgrün und Krystallviolett. Dagegen ist Trypaflavin bei Serumgegenwart noch in größerer Verdünnung wirksam als in Wasser. Langer<sup>1)</sup> sucht dies Verhalten der Wirkungsverstärkung im Serum durch Dispersitätsverminderung und gesteigerte Speicherung, Traube<sup>2)</sup> durch die Alkaleszenz des Serums und dadurch verstärkte Oberflächenaktivität zu erklären. Daneben schädigt das Trypaflavin nach Browning in aseptischer Konzentration viel weniger die Phagocytose als z. B. das Sublimat und stellt somit ein schwächeres Gift für die Zellen des Tierkörpers dar. Inwieweit Trypaflavin, Rivanol und Flaviceid in ihrer bactericiden Wirkung durch Serum und Organstückchen beeinflusst werden hat Wels<sup>3)</sup> in Reagensglasversuchen geprüft.

Zahlreiche Untersuchungen über die Wirkung des Trypaflavins an anderen Bakterienarten liegen vor, aus denen die von Fürstenau<sup>4)</sup>, Neufeld und Schiemann, Burkard und Dorn<sup>5)</sup>, Ritter<sup>6)</sup> und Feiler<sup>7)</sup> genannt seien. Nach Burkard und Dorn werden Streptokokken und Diphtheriebacillen in einer Konzentration des Farbstoffes 1 : 500 000 bzw. 1 : 1 000 000 in ihrer Entwicklung gehemmt, in einer Verdünnung 1 : 1000 innerhalb einer halben Stunde abgetötet. Nach Hüsey<sup>8)</sup> sollen Acridinfarbstoffe wirksam sein bei Mäusecarcinom. Von einer „Argo-flavin“ genannten Kombination

<sup>1)</sup> H. Langer, Deutsche med. Wochenschr. 1920, S. 1015. — Zeitschr. f. d. ges. exp. Med. **27**, 174 (1922).

<sup>2)</sup> J. Traube, Zeitschr. f. Immun.-Forschg., **29**, S. 299 (1920).

<sup>3)</sup> P. Wels, Zeitschr. f. d. ges. exp. Med. **28**, 347 (1922).

<sup>4)</sup> E. Fürstenau, Zeitschr. f. Augenheilkunde, **40**, 1 (1918).

<sup>5)</sup> H. Burkard u. R. Dorn, Bruns Beitr. z. klin. Chirurg. **119**, 617 (1920).

<sup>6)</sup> A. Ritter, D. Zeitschr. f. Chirurg. **159**, 13 (1920).

<sup>7)</sup> M. Feiler, Med. Klinik, 1921, Nr. 33.

<sup>8)</sup> P. Hüsey, Münch. med. Wochenschr., 1917, S. 1079; 1918, S. 686.

des Trypaflavins mit Silbernitrat sah Lewin<sup>1)</sup> günstige Wirkungen bei menschlichem Carcinom.

Die Trypaflavin-Silberverbindung versuchten zur inneren Desinfektion beim Menschen Kraus<sup>2)</sup> und Leschke<sup>3)</sup>. Kombinationen des Farbstoffes mit anderen Metallen (Gold, Cadmium) prüfte Berliner<sup>4)</sup>. Hierbei wurden die Substanzen intravenös gegeben. Diese Anwendungsweise des Trypaflavins versuchte zuerst Browning und seine Mitarbeiter. Weiter wurde sie von Dakin, Kalberlah, Bohland<sup>5)</sup> u. a. gegen septische Erkrankungen gebraucht. Dabei wurden recht beträchtliche Mengen ohne sichtbare Schädigung ertragen: Browning injizierte 300 ccm einer Lösung 1 : 1000 (= 0,3 g), Leschke bis 100 ccm einer  $\frac{1}{2}$ proz. Lösung (= 0,5 g) und Spieß<sup>6)</sup> sogar 40 ccm einer 2proz. Lösung (= 0,8 g) innerhalb 24 Stunden. Der Farbstoff wird dabei in der Hauptmenge durch die Nieren ausgeschieden, doch sah Bohland auch eine Gelbfärbung des Lungensputums. Die Nierenausscheidung von 0,2 g, intravenös verabreicht, dauert nach Bohland 36—48 Stunden.

Bei intravenöser Injektion bewirkt das Trypaflavin anfänglich nach Browning und Bohland eine Abnahme der roten und Zunahme der weißen Blutkörperchen. Die Wirkung auf die Leukocyten wurde von Stephan<sup>7)</sup> genauer verfolgt. Leukocytose wurde von Lenz auch an Meerschweinchen und Kaninchen beobachtet.

Das Trypaflavin besitzt eine gewisse, nicht bedeutende lokale Reizwirkung, die am Menschen bei subcutaner und intracutaner Injektion stärkeren Lösungen von Stephan beobachtet wurde. Nierenreizung wird von den englischen Untersuchern des Farbstoffes und von Bohland angegeben. Browning und später Lenz prüften den Entzündungsreiz der Substanz am Kaninchenauge.

Die pharmakologische Untersuchung des Farbstoffes wurde 1921 von Lenz<sup>8)</sup> durchgeführt.

Am Frosch erwiesen sich 80—100 mg pro 100 g, subcutan, als tödliche Dose, an der Maus und am Meerschweinchen, subcutan und intraperitoneal, etwa 25 mg pro 100 g. Gonder<sup>9)</sup> bezeichnet 1 ccm einer Lösung 1 : 1000 als „Dosis tolerata“ für 30 g Ratte. Für Kaninchen stellen nach Lenz und Langer<sup>10)</sup> intravenös 30 mg pro Kilo die Dosis tolerata, 40 mg die Dosis letalis dar.

Nach Lenz' Untersuchungen ist Trypaflavin, ähnlich wie andere Anilinfarbstoffe, ein zentral lähmendes Gift. Ohne besonders hervortretende Symptome gehen Warmblüter unter allmählich fortschreitender Lähmung der nervösen Zentren, bei gleichzeitiger bald einsetzender Schädigung der Kreislauforgane, ein.

Curarinwirkung besitzt die Substanz als Pseudoammoniumbase wie das Methylviolett u. a. nicht.

<sup>1)</sup> C. Lewin, Therap. d. Gegenwart. **61**, 10 (1920).

<sup>2)</sup> F. Kraus, Deutsche med. Wochenschr. 1920, S. 225.

<sup>3)</sup> E. Leschke, Berl. klin. Wochenschr. 1920, S. 79.

<sup>4)</sup> M. Berliner, Berl. klin. Wochenschr. 1921, S. 177.

<sup>5)</sup> K. Bohland, Deutsche med. Wochenschr. 1919, S. 797. — Med. Klinik, 1919, S. 1173.

<sup>6)</sup> G. Spiess, Deutsche med. Wochenschr. 1920, S. 511.

<sup>7)</sup> R. Stephan, Med. Klinik, 1921, S. 492.

<sup>8)</sup> E. Lenz, Zeitschr. f. d. ges. Med. **12**, 195 (1921).

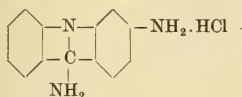
<sup>9)</sup> R. Gonder, Zeitschr. f. Immunitätsforsch. **15**, 276 (1912).

<sup>10)</sup> H. Langer, Zeitschr. f. d. ges. exp. Med. **27**, 184 (1922).

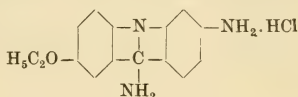
Fluoreszenzlichtwirkung konnte Lenz am isolierten Froschherzen feststellen. An Menschen, denen Trypaflavin intravenös injiziert ist, wirkt es nach Stephan<sup>1)</sup> in hohem Grade als Lichtsensibilisator (Erytheme und Blasenbildung bei intensivem Tageslicht).

### Rivanol.

Nach den therapeutischen Erfolgen mit Trypaflavin lag es nahe, andere Acridinderivate systematisch zu erproben. Aus diesen Versuchen gingen neuerdings das Rivanol und das unten besprochene Flavacid hervor.



6,9 — Diaminoacridin.



Rivanol.

Das Rivanol ist ein 2-Äthoxy-6,9-Diaminoacridin und wurde 1921 von Morgenroth<sup>2)</sup> als Antisepticum eingeführt. Morgenroth prüfte neben anderen Acridinderivaten, vergleichend auch das 6,9-Diaminoacridin, ein Isomeres des obenerwähnten Sanoflavins. Seine Formel ist hier wiedergegeben. Beide Verbindungen fanden in Form der salzsauren Salze Verwendung.

Das Rivanol bildet ein hellgelbes, fein krystallinisches Pulver, das sich bei 25° in etwa 260 Teilen Wasser und in ähnlichem Verhältnis in Weingeist löst. Die gelben Lösungen werden im Lichte dunkler. Beim Stehen scheidet sich ein Bodensatz ab; zu therapeutischer Verwendung müssen die Lösungen darum frisch hergestellt werden. Bei Kochsalzzusatz fällt der Farbstoff leicht aus. Die Färbekraft des Rivanols ist eine sehr geringe.

Die bactericiden Wirkungen des Rivanols und auch des Diaminoacridins sind recht bedeutend. Nach den Versuchen von Morgenroth und seinen Mitarbeitern werden Streptokokken im Reagensglasversuch durch das Diaminoprodukt in der Konzentration von 1 : 120 000, durch Rivanol in der Konzentration 1 : 100 000 abgetötet. Bei der Prüfung im Tierversuch zeigte sich das Rivanol aber gegenüber der äthoxylfreien Verbindung überlegen. Im Subcutangewebe von mit Streptokokken infizierten Mäusen konnte durch Rivanol noch in der Verdünnung 1 : 40 000 vollkommene Sterilisierung erreicht werden, durch das Diaminoprodukt erst in der Verdünnung 1 : 10 000. Staphylococcus aureus wurde in vitro durch Rivanol 1 : 20 000 abgetötet. Hier erwies sich dieselbe und noch geringere Konzentrationen an der infizierten Maus als wirksam. So lehren die Versuche von Morgenroth gleichzeitig, daß aus Reagensglasversuchen nicht auf die therapeutische Wirksamkeit im Tierkörper geschlossen werden kann.

Rivanol wird von Klapp<sup>3)</sup> u. a. zur chirurgischen „Tiefenantisepsis“ empfohlen.

Die Dosis tolerata des Rivanols ist für je 20 g Maus bei subcutaner Injektion 0,3 ccm einer Lösung 1 : 200; bei intraperitonealer Injektion 0,5 ccm einer Lösung 1 : 600 und bei intravenöser Injektion 0,5 ccm einer Lösung 1 : 1500. Die tödliche Dose für Kaninchen beträgt 50 mg pro Kilo intravenös

<sup>1)</sup> R. Stephan, Med. Klinik, 1921, S. 492.

<sup>2)</sup> J. Morgenroth, R. Schnitzer und E. Rosenberg, Deutsche med. Wochenschr., 1921, S. 1317. — J. Morgenroth, Klin. Wochenschr. 1922, S. 353.

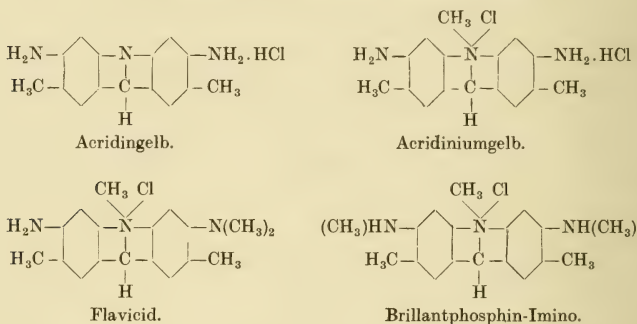
<sup>3)</sup> R. Klapp, Deutsche med. Wochenschr. 1921, S. 1383.



und 100 mg subcutan. Die Resorption aus dem Gewebe erfolgt langsam. Der Tod tritt durch Atemstillstand ein. Die intravenöse Gabe von 10 mg ruft bei Kaninchen, rasch injiziert, vorübergehende tiefe Blutdrucksenkung hervor. Bei langsamer Infusion wird die Wirkung stark abgeschwächt. Im Subcutangewebe der Maus und des Pferdes werden Lösungen von 1:500 und 1:1000 ohne nachhaltige Gewebsschädigung vertragen. Stärkere Lösungen rufen Infiltrate hervor<sup>1)</sup>.

### Flavacid.

Das Flavacid leitet sich vom Acridingelb bzw. Acridiniumgelb ab, die beide schon von Ehrlich<sup>2)</sup> und seinen Mitarbeitern geprüft worden sind. Die folgenden Formeln zeigen die chemischen Beziehungen.



Das Acridingelb, ein Diamino-dimethylacridin, besitzt nach Ehrlich und Werbitzki<sup>2)</sup> schwach trypanocide Wirkung. Nach den Genannten ist die Wirkung viel stärker ausgesprochen bei dem am Stickstoff methylierten, quartären Produkt, dem Acridiniumgelb, das auch Brillantphosphin genannt wird. Dieses und das durch symmetrische Einführung von 2 Methylresten in die Aminogruppen entstehende Brillantphosphin-Imino ist neuerdings von Lenz<sup>3)</sup> pharmakologisch untersucht worden in Vergleichung mit Trypaflavin. Das unsymmetrische Dimethylprodukt kommt dagegen als „Flavacid“ in den Handel. Letzteres stellt demnach ein 2,7-Dimethyl-6-dimethylamino-3-amino-10-methylacridiniumchlorid dar.

Flavacid wird in Pastillenform auch „Diphthosan“ benannt.

Die bactericide Wirkung des Flavacids ist nach Langer<sup>4)</sup> gegenüber Staphylokokken 10 mal, gegenüber Diphtheriebacillen 5 mal stärker als die des Trypaflavins. Im übrigen scheint nach Langer das Flavacid nur wenig giftiger zu sein, als das Trypaflavin. Auch oft wiederholte Injektion kleiner Gaben soll keine Organschädigung bewirken. Dagegen hat Lenz bei dem isomeren Brillantphosphin-Imino festgestellt, daß es bedeutend giftiger ist,

<sup>1)</sup> Vgl. Rivanolprospekt der Höchster Farbwerke.

<sup>2)</sup> P. Ehrlich-Festschrift, Jena 1914, S. 442. — F. W. Werbitzki, Centralbl. f. Bakt. u. Parasitenk. **53**, 303 (1910).

<sup>3)</sup> E. Lenz, Zeitschr. f. d. ges. experim. Med. **12**, 195 (1921).

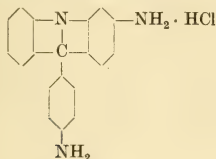
<sup>4)</sup> H. Langer, Deutsche med. Wochenschr. 1920, S. 1015. — Zeitschr. f. d. ges. exp. Med. **27**, 174 (1922).

als das Trypaflavin, und zwar erwies es sich in seiner zentral lähmenden und den Kreislauf schädigenden Wirkung bei intravenöser Injektion an Kaninchen als 8 mal wirksamer.

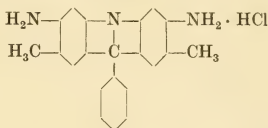
Die kombinierte Desinfektionswirkung von Flavacid und Metallsalzen ist gleichfalls von Langer<sup>1)</sup> untersucht worden.

### Phosphin.

Phosphine bilden sich als Nebenprodukte bei der Fuchsin Darstellung. Sie bestehen in der Hauptsache aus Gemengen von Salzen des Chrysanilins (Diamidodiphenylacridin), neben seinen Homologen. Benzoflavin ist Diamidoditolyacridin. Die Formeln für salzsaures Chrysanilin und Benzoflavin sind die folgenden:



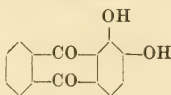
Chrysanilin.



Benzoflavin.

Die Phosphine lösen sich in Wasser und Alkohol mit rotgelber Farbe und grüner Fluoreszenz. Wie bei allen Acridinen ist ihre photodynamische Wirkung stark ausgeprägt. Chrysanilin dringt nach Overton (S. 670) leicht in lebende Zellen ein. Nach Römer, Gebb und Löhlein ist der Farbstoff an Bakterien nur schwach wirksam. Nach Tappeiner und Jodlbauer (S. 14) töten im Lichte noch Konzentrationen 1 : 5 000 000 und darunter Paramazien in einigen Stunden ab. Die auf Grund dieser starken Wirksamkeit von Mannaberg<sup>2)</sup> mit Methylphosphinen unternommenen Versuche an Malariakranken hatten kein positives Ergebnis. Auch gegenüber Trypanosomeninfektionen erwies sich das Chrysanilin in Versuchen von Ehrlich<sup>3)</sup> als unwirksam. Phosphin wird von der menschlichen Haut aus nicht, vom Magen aus nur wenig resorbiert und tötet im Tierversuch durch Respirationslähmung (Dujardin-Beaumetz, Auelert<sup>4)</sup>). Nach Versuchen von Chlopin (S. 188) an Hunden sind Chrysanilin und Benzoflavin in Gaben von 2 g per os nicht erheblich giftig. An der menschlichen Haut geprüft, erwiesen sie sich als unwirksam. Mono- und Dimethylphosphine sind von Jodlbauer und Fürbringer<sup>5)</sup> im Tierversuch geprüft worden. Sie sind intensive Krampfgifte und töten durch Respirationslähmung. Lokal reizende Wirkung zeigt sich nur bei höheren Konzentrationen.

### Alizarin.



Das Alizarin ( $C_{14}H_6O_2[OH]_2$ ), ein 1,2-Dioxyanthrachinon, wurde 1826 von Robiquet und Colin aus der Wurzel des Krapps (*Rubia tinctorum* L.) isoliert und 1868 von Gräbe und Liebermann synthetisch dargestellt. In der Pflanze findet sich das Alizarin in Glykosidform als Ruberythrinsäure, welche beim Erwärmen mit Säuren in Alizarin und Glykose zerfällt. Neben dem Dioxyanthrachinon findet sich in der Krappwurzel noch ein 1,2,4-Trioxanthrachinon, das Purpurin, in geringer Menge. Das in Wasser fast

<sup>1)</sup> H. Langer, Zeitschr. f. d. ges. exp. Med. **28**, 45 (1922).

<sup>2)</sup> J. Mannaberg, Deutsches Archiv f. klin. Med. **59**, 185 (1897).

<sup>3)</sup> P. Ehrlich, Berl. klin. Wochenschr. 1907, S. 282.

<sup>4)</sup> Auelert, Bull. gén. d. thérap. **22**, 513; zit. nach Malys Jahresber. d. Tierchemie **19**, 57 (1889).

<sup>5)</sup> A. Jodlbauer und L. Fürbringer, Deutsches Archiv f. klin. Med. **59**, 154 (1897).

unlösliche Alizarin löst sich in kochendem Alkohol mit gelbroter Farbe. In Natronlauge löst es sich violettrot. Das Alizarin hat den Charakter einer schwachen Säure. Schon durch Kohlensäure wird es aus der Natronsalzlösung ausgefällt. Die Alkalisalzlösungen werden durch Calciumchlorid gefällt unter Bildung des purpurfarbenen unlöslichen Alizarincalciums  $C_{14}H_6O_2(O_2Ca) + H_2O$ . Alizarin ist von verschiedenen Seiten [Edinger<sup>1)</sup>, Fränkel<sup>2)</sup>, Gotschlich<sup>3)</sup>, Masuda<sup>4)</sup>] als Indicator der Gewebsreaktionen im Organismus verwandt worden.

Die Krappwurzel ist ein sehr altes, schon von Hippokrates, Dioskurides und Galen erwähntes Arzneimittel, welches früher als Diureticum und Emenagogum, später bei Gicht, Rachitis u. a. Verwendung fand und vor einiger Zeit von Bauer<sup>5)</sup> als Tuberkulosemittel neuentdeckt und vielfach empfohlen wurde. Rotgefärbten Harn nach Einnehmen der Wurzel erwähnt schon Dioskurides. Diese Beobachtung findet sich wieder bei Wöhler<sup>6)</sup>. Rotgefärbte Milch soll unter Krappgebrauch vorkommen [v. Haller<sup>7)</sup>]. Über die Beziehungen des Alizarins, welches nach Vieth<sup>8)</sup> selbst keine abführende Wirkung besitzt, zu den abführenden Anthrachinonderivaten ist die Gruppe der Abführmittel nachzusehen.

Die interessante Rotfärbung der Knochen an mit Krapp gefütterten Tieren, die älteste bekannte „Vitalfärbung“, wird zuerst 1564 durch Lemnius, 1566 durch Mizaldus erwähnt. Die Aufmerksamkeit der Physiologen lenkte John B. Belchier (1736), ein englischer Chirurg, auf diese Erscheinung, welche von Duhamel du Monceau (1739) und seinem Neffen Fougereux (1763), weiterhin von A. von Haller, Joh. Müller, Flouréns<sup>9)</sup>, Lieberkühn<sup>10)</sup>, Kölliker<sup>11)</sup>, Schreiber<sup>12)</sup> und vielen andern, zuletzt von Gottlieb<sup>13)</sup> experimentell untersucht wurde. Sie besteht darin, daß an wachsenden Tieren, bei welchen dem Futter gepulverte Krappwurzel oder Alizarin beigemischt wird, sämtliche Knochen des Körpers eine carminrote Farbe annehmen, während alle übrigen Gewebe keine deutliche Färbung erkennen lassen. Die Farbstoffablagerung kann dabei auffallend rasch erfolgen. An jungen Tauben fand Flouréns schon 24 Stunden nach einer einzigen Krappfütterung intensive Färbung der Knochen. Alte Tiere zeigen selbst nach mehrwöchentlicher Fütterung nur ganz schwache Rötung. Füttert man junge Schweine (Duhamel, Flouréns) abwechselungsweise in Perioden normal und mit Krappzugabe, so findet man bei der Sektion an wachsenden Knochen im Querschnitt weiße und farbige Ringe. Der Färbungsvorgang besteht offenbar darin, daß bei wachsenden Tieren wohl schon im Blute die Fär-

<sup>1)</sup> L. Edinger, Archiv f. d. ges. Physiol. **29**, 247 (1882).

<sup>2)</sup> S. Fränkel, Archiv f. d. ges. Physiol. **48**, 70 (1891).

<sup>3)</sup> E. Gotschlich, Archiv f. d. ges. Physiol. **56**, 355 (1894).

<sup>4)</sup> N. Masuda, Zeitschr. f. experim. Pathol. u. Ther. **14**, 448 (1913).

<sup>5)</sup> A. Bauer, Beitr. z. Klinik d. Tuberkulose **21**, 359 (1911); **39**, 132 (1918); **42**, 274 (1919); Zeitschr. f. Urolog. **14** (1920) cit. n. Berl. klin. Wochenschr. 1920, S. 1014.

<sup>6)</sup> F. Wöhler, Tiedemanns Zeitschr. f. Physiol. **1**, 125 (1824).

<sup>7)</sup> A. von Haller, Anfangsgründe d. Physiologie, übers. von J. S. Halle, Bd. 7. Berlin u. Leipzig 1775. S. 890.

<sup>8)</sup> H. Vieth, Münch. med. Wochenschr. 1901, S. 1381.

<sup>9)</sup> P. Flouréns, Théorie experim. de la Formation des Os. Paris 1847, p. 73.

<sup>10)</sup> N. Lieberkühn, Archiv f. Anat. u. Physiol. 1864, S. 598. — Sitzungsber. d. Ges. z. Beförderung d. ges. Naturwissensch. zu Marburg 1874, S. 33. \*

<sup>11)</sup> A. Kölliker, Verhandl. d. physikal.-med. Gesellsch. zu Würzburg, N. F., **3**, 215 (1872).

<sup>12)</sup> L. Schreiber, v. Baumgartens Pathol.-anatom. Arb. **4**, 257 (1904).

<sup>13)</sup> B. Gottlieb, Anatomischer Anzeiger **46**, 179 (1914).



bung bedingenden Bestandteile der Wurzel, Alizarin und Purpurin, sich an Kalk binden und so als Calciumsalze abgelagert werden. Extrahiert man die gefärbten Knochen mit Salzsäure, so bleibt der Farbstoff zurück und färbt (nach Alkalisierung) den Knochenknorpel.

Alizarinnatrium in 5proz. Lösung neutral ins Blut von Warmblütern injiziert, geht nach Lieberkühn (1874) in alle Organe über und färbt sie für einige Zeit. Allmählich findet wieder Ausscheidung in freier Form durch Galle, Speichel, Harn und Kot statt. Aus diesen Versuchen von Lieberkühn, in welchen Hunden im Verlauf einer Stunde 60 ccm 5proz. Alizarinsalzlösung ohne Schädigung intravenös injiziert wurden, ergibt sich die weitgehende Ungiftigkeit der Substanz. Das Alizarin gelangt dabei reichlich ins Zentralnervensystem und färbt dieses gelblich. Trotz seines sauren Charakters ist das Alizarin also „neurotrop“ (Ehrlich) und scheidet sich auch bei Injektion des Natriumsalzes in freier Form im Zentralnervensystem ab. Bei intravenöser Injektion sehr großer Dosen sterben nach Edinger Kaninchen in wenigen Minuten unter Krämpfen.

Für Frösche ist bisweilen die Injektion von 1 ccm 2—3proz. Alizarinlösung in die Bauchhöhle nach Lieberkühn (1874, S. 104) tödlich. Bemerkenswert ist, daß sich an Fröschen schon in wenigen Stunden die Knochen rot färben.

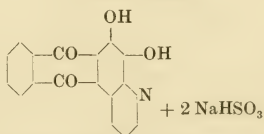
Mit reinem Alizarin hat Fischel<sup>1)</sup> interessante Resultate an Wassertieren erhalten. Das Produkt löst sich nach seinen Bestimmungen in heißem Brunnenwasser zu etwa 0,01 g in 250 ccm Wasser. Setzt man hierin Kaulquappen, so färben sich, entsprechend den erwähnten Resultaten an andern wachsenden Tieren, die Knochen rot und lediglich diese. Hingegen färben sich unter denselben Bedingungen an Daphnien die Nerven, und zwar nur diese in violetterem Tone. Auch an Würmern konnte Fischel durch Alizarin spezifische Nervenfärbung während des Lebens erzielen. Giftwirkungen äußerten diese schwachen Alizarinlösungen nicht.

Marinen Schnecken hat Cohnheim<sup>2)</sup> Alizarin verfüttert. Der Darminhalt erschien gelb gefärbt, während in Darmwand und Niere Rötung infolge von Salzbildung (vgl. hierzu das S. 1212 Gesagte) eintrat.

Alizarin besitzt nach Eisenbergs (S. 491) Bestimmungen an Bakterien nur schwache Wirkung.

Von französischen und englischen Forschern (le Dantec, Cuénot, Greenwood und Saunders) ist das wasser- und säurelösliche Alizarinrot S (Alizarin-Carmin), das alizarinmonosulfosaure Natrium, in seinen Ausscheidungsverhältnissen an vielen niederen Tieren (Protozoen, Mollusken, Krebsen usw.) von Dreser<sup>3)</sup> an Fröschen geprüft worden.

### Alizarinblau.



Das Alizarinblau unterscheidet sich vom Alizarin dadurch, daß es an Stelle des Dioxybenzolringes einen Dioxychinolinkomplex besitzt. Die

<sup>1)</sup> A. Fischel, Untersuchungen über vitale Färbung an Süßwassertieren. Leipzig 1908, S. 36. — Zeitschr. f. wissenschaftl. Mikroskopie **25**, 154 (1908).

<sup>2)</sup> O. Cohnheim, Zeitschr. f. physiol. Chemie **80**, 110 (1912).

<sup>3)</sup> H. Dreser, Zeitschr. f. Biol. **21**, 55 (1885).

Formel ist also die eines Dioxyanthrachinolins. Das in Wasser unlösliche Produkt wird durch Behandeln mit Natriumbisulfit in das wasserlösliche Alizarinblau S übergeführt, eine Doppelverbindung, welche auf ein Molekül Alizarinblau 2 Moleküle  $\text{NaHSO}_3$  enthält. Dieses Salz ist in Wasser mit gelbbrauner Farbe löslich und wird durch Salzsäure rotgelb, durch Natronlauge blauviolett.

Durch Ehrlichs<sup>1)</sup> bekannte Untersuchungen über das Sauerstoffbedürfnis des Organismus hat dieser Farbstoff pharmakologische Bedeutung gewonnen.

Alizarinblau S färbt den tierischen Organismus blau, wird aber von demselben unter Entfärbung teilweise zum Leukoprodukt reduziert. Je weniger ein Organ gefärbt erscheint, desto stärker ist nach Ehrlich sein Reduktionsvermögen ausgeprägt. Leber, Lunge und Darm sind bei den Versuchstieren farblos, Hirnrinde, Herz, Pankreas und Submaxillaris erscheinen stark blau. Moldovan<sup>2)</sup> prüfte an Meerschweinchen die Veränderung der Alizarinblauverteilung unter Chinineinwirkung.

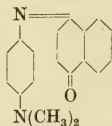
Bei subcutaner Injektion beträgt, wie aus Ehrlichs Versuchen hervorgeht, die mittlere letale Dose pro Kilogramm Kaninchen 1 g, pro Kilogramm Katze etwa 0,35 g. Tauben starben nach 0,85 g pro Kilogramm in 15 Minuten, nach 0,5 g in 3—4 Stunden. Die Versuchstiere gehen unter strychninähnlichen Krämpfen ein. Nach Galeotti<sup>3)</sup> tötet 1 ccm einer 1proz. Lösung Salamander bei intraperitonealer Injektion in 2—3 Stunden. Die Wirkung des Alizarinblaus an Paramazien haben Tappeiner und Jodlbauer (S. 57), diejenige an Bakterien Eisenberg (S. 491) untersucht.

Alizarinblau S wird nach Ehrlich im Harn des Warmblüters zum Teil in blauer Form, zum Teil als rotes Umwandlungsprodukt ausgeschieden. Auch durch die Galle findet Ausscheidung statt. Die Ausscheidung des Farbstoffes an niederen Tieren hat Kowalewsky<sup>4)</sup> verfolgt.

## VI. Chinonimidfarbstoffe.

(Indophenole, Oxazine, Thiazine, Azine.)

### Indophenol.



Das Indophenol (Indophenolblau) kann gewonnen werden durch gemeinsame Oxydation von Dimethyl-p-phenylendiamin (p-Amidodimethylanilin) und  $\alpha$ -Naphthol, und entsteht auch im Tierkörper nach Ehrlich<sup>2)</sup> bei intravenöser Injektion einer Mischung beider Produkte. Über den Nachweis von „Oxydasen“ auf Grund der Indophenolbildung vgl. das S. 1212 Gesagte.

Das braune Pulver ist in Wasser unlöslich, in Alkohol, Öl usw. mit blauer Farbe löslich. Durch Reduktionsmittel wird es zum Leukoprodukt (Indophenolweiß) reduziert.

<sup>1)</sup> P. Ehrlich, Das Sauerstoffbedürfnis des Organismus. Berlin 1885.

<sup>2)</sup> J. Moldovan, Biochem. Zeitschr. **47**, 440 (1912).

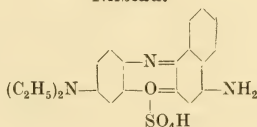
<sup>3)</sup> G. Galeotti, Zeitschr. f. wissenschaftl. Mikroskopie **11**, 194 (1894).

<sup>4)</sup> A. Kowalewsky, Biol. Zentralbl. **9**, 35 (1889).

Neben dem schwer reduzierbaren Alizarinblau S verwandte Ehrlich das leicht reduzierbare Indophenol, um an beiden die Reduktionskraft des tierischen Organismus zu messen und daraus die Sauerstoffaffinität der Gewebe zu erschließen. Bei subcutaner Injektion des Farbstoffes findet sich Blaufärbung nur in Gehirn und Herz. Von den übrigen Organen ist derselbe entweder reduziert (Lunge, Leber) oder nicht aufgenommen (Submaxillaris) worden.

Einführung größerer Mengen Indophenol in den Darmtraktus bewirken Darmreizung und heftige Diarrhöen, wobei nur wenig von dem Farbstoff resorbiert wird, obgleich er im Darm in das in Wasser leichter lösliche Leukoprodukt übergeht. Auch nach Versuchen von Santori<sup>1)</sup> an Hunden ist innerliche Darreichung des Farbstoffes nicht unschädlich. Subcutane Injektionen von Indophenolweiß an Kaninchen in größeren Mengen tötet die Tiere ohne charakteristische Vergiftungserscheinungen. Ausgeschieden wird der Farbstoff zum Teil in reduzierter Form, zum Teil in Form körnigen Blaus im Harn. Die Leber sezerniert intensiv blaue Galle (Ehrlich).

### Nilblau.



Nilblau A wird gewonnen durch Einwirkung von salzsaurem Nitroso-diäthyl-m-amidophenol auf  $\alpha$ -Naphthylamin. Der Farbstoff stellt ein Oxazin dar und kommt als Sulfat in den Handel. Dieses löst sich in Wasser und Alkohol mit blauer Farbe. Natronlauge fällen die in Äther, Fetten und Lipoiden lösliche Base als roten Niederschlag aus. Lipoidlöslich ist auch das Carbonat, schlecht dagegen das Sulfat. Trotzdem dringen nach Ruhland<sup>2)</sup> beide Salze gleich schnell in Pflanzenzellen (Spirogyren) ein.

Speicherung des Farbstoffes im Darmepithel von in der Lösung lebenden Kaulquappen hat Höber<sup>3)</sup> beobachtet. Die Ausscheidungsverhältnisse an marinen Schnecken prüfte Cohnheim<sup>4)</sup>. Die Prüfung an Bakterien von Eisenberg<sup>5)</sup> ergab, daß Nilblausulfat doppelt so wirksam ist, wie Methylblau. Als außerordentlich giftig erwies sich der Farbstoff in Versuchen von Tappeiner und Jodlbauer (S. 18) an Paramazien. Noch Konzentrationen 1 : 8 000 000 des Chlorides waren im Tageslicht in 4 Stunden tödlich während die Tiere im Dunkeln bei dieser Konzentration nach 24 Stunden lebten. Im Dunkeln tötete immerhin noch die Verdünnung 1 : 600 000 im Verlauf von 3 Stunden. An verschiedenen niederen Tieren haben Przesmycki<sup>6)</sup> und namentlich auch Fischel<sup>7)</sup> Nilblau in bezug auf vitale Färbung untersucht. Nach Traube<sup>8)</sup> sterben Kaulquappen in 0,1proz. Lösung des Farbstoffes innerhalb 25 Minuten.

<sup>1)</sup> S. Santori, Moleschotts Unters. z. Naturlehre **15**, 39 (1895).

<sup>2)</sup> W. Ruhland, Jahrb. f. wissensch. Botanik **46**, 22 (1908).

<sup>3)</sup> R. Höber, Archiv f. d. ges. Physiol. **86**, 203 (1901).

<sup>4)</sup> O. Cohnheim, Zeitschr. f. physiol. Chemie **80**, 105 (1912).

<sup>5)</sup> Ph. Eisenberg, Zentralbl. f. Bakt. u. Parasitenk. **71**, 489 (1913).

<sup>6)</sup> A. M. Przesmycki, Biol. Zentralbl. **17**, 321 (1897).

<sup>7)</sup> A. Fischel, Unters. über vitale Färbung an Süßwassertieren. Leipzig 1908, S. 26.

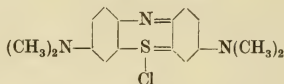
<sup>8)</sup> J. Traube, Biochem. Zeitschr. **42**, 496 (1912).



An höheren Tieren scheint Nilblau nicht geprüft worden zu sein.

Neublau R (Echtblau R für Baumwolle) ist nach Chlopins (S. 194) Versuchen für Hunde giftig und tötet innerlich in wiederholten Grammdosen die Tiere durch „Herzlähmung“. Auch Santori<sup>1)</sup> stellte die Schädlichkeit des Farbstoffes, wie auch die des gleichfalls zu den Oxazinen gehörigen Galloeyanins an Hunden fest.

### Methylenblau.



Chemie. Das Methylenblau wurde 1877 von Caro dargestellt. Es hat als Chlorid die Zusammensetzung  $C_{16}H_{18}N_3SCl$ , ist also ein schwefelhaltiger Farbstoff und gehört seiner Konstitution nach als 3,6-Tetramethylaminodiphenazthioniumchlorid zur Reihe der Thiazine. Es kommt als Chlorzinkdoppelsalz und zinkfrei in den Handel. Für medizinische und biologische Verwendung werden besonders reine zinkfreie Präparate (Methylenum caeruleum medicinale Höchst) hergestellt. Auch das reinste Methylenblau des Handels ist mit Methylenazur verunreinigt, der nach Bernthsen<sup>2)</sup> durch Oxydation aus dem Methylenblau in alkalischer Lösung entsteht und sich von diesem durch das Plus von 2 O-Atomen ( $SO_2$  an Stelle von S) unterscheiden soll<sup>3)</sup>. Es geht aus alkalischer Lösung (als Base) mit roter Farbe in Äther über, während die Methylenblaubase darin unlöslich ist. Im Tierkörper verhält sich das Produkt nach Ehrlich<sup>4)</sup> färberisch wie das Methylenblau.

Das Methylenblau (als Chlorid) ist in Wasser leicht, weniger leicht in Alkohol löslich. In Olivenöl löst es sich nach Overton<sup>5)</sup> nicht. Dagegen in Cholesterin-Olivenöl, ebenso wie in Cholesterin-Benzol und Lecithin-Benzol. Protagon und Cerebrin speichern sehr schnell und stark. Das Adsorptionsvermögen von Kohle für Methylenblau bestimmte Joachimoglu<sup>6)</sup>. Nucleinsäure bildet nach Feulgen<sup>7)</sup> mit der Methylenblaubase ein unlösliches Salz. Den Nachweis von Methylenblau in Leichenteilen hat Loewe<sup>8)</sup> ausgearbeitet. Methylenblau besitzt, wie auch Methylenazur, die Eigenschaft der Küpfbildung, d. h. beim Erhitzen mit reduzierenden Agenzien in alkalischer Lösung (z. B. Zinkstaub oder Traubenzucker) bildet sich eine um 2 H-Atome reichere farblose Leukobase, welche sehr leicht, schon durch den Sauerstoff der Luft, sowie durch oxydierende Substanzen, namentlich in saurer Lösung, zum Methylenblau zurückverwandelt wird. Auf die leichte Reduzierbarkeit des Farbstoffes gründen sich qualitative und quantitative Methoden der Zuckerbestimmung, welche namentlich in der Harnanalyse Verwendung finden [Ihl, Herzfeld, Hocke, Fröhlich<sup>9)</sup> Muster und Woker<sup>10)</sup>, Liebers<sup>11)</sup>]. Auch zum Nach-

<sup>1)</sup> S. Santori, Moleschotts Unters. z. Naturlehre **15**, 39 (1895).

<sup>2)</sup> A. Bernthsen, Annalen d. Chemie u. Pharmazie **230**, 137 (1885); **251**, 1 (1889).

<sup>3)</sup> Vgl. dagegen G. v. Georgievics-Grandmougin, Lehrb. d. Farbenchemie. Leipzig u. Wien 1913. S. 369.

<sup>4)</sup> P. Ehrlich, Biol. Zentralbl. **6**, 221 (1886/87).

<sup>5)</sup> E. Overton, Jahrb. f. wissenschaft. Botanik **34**, 669 (1900).

<sup>6)</sup> G. Joachimoglu, Bioch. Zeitschr. **77**, 1 (1916).

<sup>7)</sup> R. Feulgen, Zeitschr. f. physiol. Chemie **84**, 327 (1913).

<sup>8)</sup> L. Loewe, Vierteljahrschr. f. ger. Med. **58**, 171 (1919).

<sup>9)</sup> A. Fröhlich, Zentralbl. f. inn. Med. **19**, 89 (1898).

<sup>10)</sup> J. F. Muster u. G. Woker, Archiv f. d. ges. Physiol. **155**, 92 (1913). — Hier Literatur.

<sup>11)</sup> Liebers, Deutsche med. Wochenschr. 1916, S. 1197.

weis von Gallenfarbstoff und von Urochromvermehrung im Harn (Grünfärbung) ist Methylenblau empfohlen worden [v. Torday und Klier<sup>1)</sup>, Russo, Boit<sup>2)</sup>, Rhein<sup>3)</sup>, vgl. S. 1278].

Wie weiter unten ausführlich dargestellt ist, hat Ehrlich gezeigt, daß lebende tierische Gewebe Methylenblau reduzieren können. Beim Absterben tritt wieder Blaufärbung ein. Auf diese Beobachtung suchten Neißer und Wechsberg<sup>4)</sup> eine Methode zur Unterscheidung lebenden und toten Materials (Bioskopie) zu gründen. Doch ist dies in der gedachten Form nicht möglich. Schon lange ist bekannt, daß Bakterien [vgl. z. B. Wolff<sup>5)</sup>], namentlich anaerobe Arten, Farbstoffe, darunter besonders leicht das Methylenblau, reduzieren. Diese Eigenschaft findet sich auch bei der Hefe, und zwar in sehr hohem Maße ausgeprägt. Wie Hahn<sup>6)</sup> gemeinsam mit Cathcart zeigte, besitzen aber auch noch abgetötete Bakterien, abgetötete Hefe (Acetonhefe) und vor allem Hefepreßsaft diese Eigenschaft, welche beim Erwärmen auf 60° verlorengeht, also wohl an die Anwesenheit von Fermenten gebunden ist. Fermente besitzen aber durchaus nicht alle die Fähigkeit, den Farbstoff zu reduzieren. Diastase, Emulsin und Pankreatin sind in dieser Richtung unwirksam (Neißer und Wechsberg). Wirksame „Reduktasen“ sind dagegen in der Milch enthalten, deren Reduktionsfähigkeit gegenüber Methylenblau sicherlich nicht nur auf dem Bakteriengehalt (entgegen Neißer und Wechsberg), sondern zum Teil auf Enzymen beruht und in der bekannten „Schardingerschen Reaktion“ praktische Verwendung findet. Wie Brandt<sup>7)</sup> feststellte, ist die Reaktionsfähigkeit der Milch gegenüber Methylenblau weitgehend abhängig von ihrem Säuregrad: Mit zunehmendem Säuregrad wird die Reduktionskraft geschwächt oder vernichtet. Die reduzierenden Eigenschaften der tierischen Gewebe, der Enzyme und Bakterien sind nach Heffter<sup>8)</sup> und seinen Schülern, wenn nicht alle, sicherlich zum größten Teile auf in ihren Bestandteilen enthaltene labile Sulphydrylgruppen zurückzuführen; Thunberg<sup>9)</sup> macht dafür ein Enzym, das er „Hydrogeno-Transportase“ nennt, verantwortlich (s. u. Wieland). Hasse<sup>10)</sup> zeigte, daß Glykokoll (Glycin) stärker reduziert, als Glykose, ebenso Glykosamin, Brenzkatechin, Resorcin, Hydrochinon und Adrenalin.

Die Einwirkung des Methylenblaus auf Atmung und alkoholische Gärung von Pflanzen ist von Palladin, Hübbenet und Korsakow<sup>11)</sup> untersucht worden. An mit Methylenblau gefärbten Samen und Stengelspitzen ist die Atmung vermehrt, und es wurde eine starke Zunahme der Kohlensäureausscheidung gemessen. Diese Beobachtung steht in Übereinstimmung mit

<sup>1)</sup> A. v. Torday u. A. Klier, Deutsche med. Wochenschr. 1909, S. 1470. — O. Petersen, Deutsche med. Wochenschr. 1911, S. 1891.

<sup>2)</sup> E. Boit, Münch. med. Wochenschr. 1916, S. 1515. — F. Tripold, ebenda 1917, S. 1446. — E. Gergely, ebenda, S. 1447.

<sup>3)</sup> M. Rhein, Münch. med. Wochenschr. 1917, S. 1608.

<sup>4)</sup> M. Neißer u. F. Wechsberg, Münch. med. Wochenschr. 1900, S. 1261.

<sup>5)</sup> A. Wolff, v. Baumgartens Tübinger Arbeiten 3, 294 (1902).

<sup>6)</sup> M. Hahn, Münch. med. Wochenschr. 1902, S. 595. — E. Cathcart u. M. Hahn, Archiv f. Hyg. 44, 295 (1902). — E. Buchner, H. Buchner, M. Hahn, Die Zymasegärung. München 1903. S. 341.

<sup>7)</sup> E. Brandt, Münch. med. Wochenschr. 1907, S. 821.

<sup>8)</sup> A. Heffter, Med.-naturw. Archiv 1, 81 (1907). — Archiv f. experim. Pathol. u. Pharmakol. Suppl. 1908, S. 253. — W. Strassner, Biochem. Zeitschr. 29, 295 (1910).

<sup>9)</sup> Th. Thunberg, Skand. Arch. f. Physiol. 35, 163; (1917) zit. n. Malys Jahrb. 1917, S. 240.

<sup>10)</sup> F. Hasse, Bioch. Zeitschr. 98, 159 (1919).

<sup>11)</sup> W. Palladin, E. Hübbenet u. M. Korsakow, Biochem. Zeitschr. 35, 1 (1911).

einer solchen von Hahn<sup>1)</sup>, welcher an Acetonhefe, die trotz ihrer Abtötung noch Sauerstoffatmung besitzt, unter Methylenblaugegenwart eine bedeutende Zunahme ihres Sauerstoffverbrauches zeigte. Mit der Frage der Atmung abgetöteter Zellen, gemessen an der Methylenblaureduktion, hat sich auch Meyerhof<sup>2)</sup> beschäftigt. Bei diesen Vorgängen spielt das Methylenblau die Rolle eines „Wasserstoffacceptors“ [Wieland<sup>3)</sup>, Palladin<sup>4)</sup>].

Methylenblau ist nach Simons<sup>5)</sup> Versuchen in vitro ohne Einfluß auf die Verdauungsfermente. Während Methylviolett Diphtherie- und Tetanustoxin bindet und dadurch entgiftet, besitzt das Methylenblau diese Eigenschaft nicht [Gabritschewsky<sup>6)</sup>].

Leukomethylenblau mit überschüssigem „Rongalit“ wird neuerdings von Unna<sup>7)</sup> als Reagens der „Sauerstofforte“ des Organismus gebraucht.

Aufnahme und Wirkung. A. Pflanzen und niedere Tiere. Durch pflanzliche Membranen dringt das Methylenblau nach Pfeffers<sup>8)</sup> Untersuchungen sehr leicht hindurch und wird im Zellprotoplasma gespeichert. Im Zellinhalt vorhandene Gerbsäure verbindet sich mit demselben und es entstehen körnige, in Wasser unlösliche Niederschläge von gerbsaurem Methylenblau. Nach Lösungen 1 : 100 000 des zinkhaltigen Farbstoffes töten Grünalgen (Spirogyra) in einigen Stunden ab; Overton bestätigte Pfeffers Ergebnisse an Pflanzenzellen und beobachtete leichtes Eindringen des Farbstoffes auch an Kaulquappen und Fischen.

Die Einwirkung des Methylenblaus auf Bakterien wurde zuerst von Penzoldt und Beckh<sup>9)</sup> und weiterhin von Stilling und Wortmann<sup>10)</sup> geprüft. Letztere fanden, daß der Farbstoff viel weniger antiseptisch wirkt als das Methylviolett, ein Befund, welcher den Beobachtungen von Pfeffer an Spirogyren entspricht und der in neuere Untersuchungen von Eisenberg<sup>11)</sup> und Römer, Gebb und Löhlein<sup>12)</sup> bestätigt wurde. Nach letzteren Autoren werden augenpathogene Diplobacillen rasch durch Methylenblau in Verdünnung 1 : 1000, von Methylviolett 3 B 1 : 10 000 abgetötet. An Gonokokken erwiesen sich als rasch wirksam Lösungen von Methylenblau 1 : 500 und von Methylviolett 3 B 1 : 5000. Eisenberg fand, daß die widerstandsfähigsten grampositiven Bakterien noch durch Methylenblau 1 : 15000 in ihrer Entwicklung gehemmt werden; dagegen durch Krystallviolett schon in der Verdünnung 1 : 1 000 000. Von weiteren Untersuchungen über die Einwirkung des Methylenblaus auf Bakterien seien noch diejenigen von Chaleix-Vivie<sup>13)</sup>, Kriegler<sup>14)</sup> und Churchman<sup>15)</sup> erwähnt. Versuche über die Gewöhnung

<sup>1)</sup> M. Hahn, Archiv f. Hyg. **44**, 307 (1902).

<sup>2)</sup> O. Meyerhof, Archiv f. d. ges. Physiol. **149**, 250 (1912). — Weiteres über die Einwirkung von Methylenblau auf die Hefegärung siehe bei: S. Loeff, Zeitschr. f. Gärungs. **3**, 289 (1913).

<sup>3)</sup> H. Wieland, Berichte d. Deutsch. chem. Ges. **45**, 2606 (1912).

<sup>4)</sup> W. Palladin u. E. Lowtschinowskaja, Biochem. Zeitschr. **65**, 130 (1914).

<sup>5)</sup> Fr. D. Simons, Journ. Amer. Chem. Soc. **19**, 744; zit. nach Malys Jahresber. d. Tierchemie **27**, 371 (1897).

<sup>6)</sup> G. Gabritschewsky, Arch. intern. d. Pharmac. et d. Théor. **7**, 115 (1900).

<sup>7)</sup> Unna, vgl. S. 1213.

<sup>8)</sup> W. Pfeffer, l. c. S. 186.

<sup>9)</sup> A. Beckh, l. c.

<sup>10)</sup> J. Stilling, l. c.

<sup>11)</sup> Ph. Eisenberg, l. c. S. 489.

<sup>12)</sup> Römer, Gebb, Löhlein, l. c. S. 25.

<sup>13)</sup> Chaleix-Vivie, Compt. rend. d. l. Soc. Biol. **52**, 674 (1900).

<sup>14)</sup> S. G. Kriegler, Zentralbl. f. Bakt. u. Parasitenk. **59**, 481 (1911).

<sup>15)</sup> J. W. Churchman, Journ. of experim. Med. **18**, 187 (1913).



von Bakterien an Methylenblau hat Shiga<sup>1)</sup> angestellt. Interessant erscheint noch die Beobachtung von Hamburger, daß das Leukoprodukt nicht die entwicklungshemmende Kraft des Farbstoffes besitzt. Neuerdings ist Methylenblau kombiniert mit Silber als „Argochrom“ bei septischen Prozessen [Edelmann und v. Müller-Deham<sup>2)</sup>], kombiniert mit Kupfer bei experimenteller Tuberkulose [v. Linden<sup>3)</sup>] „chemotherapeutisch“ versucht worden. Wie das Eosin (s. d.) als „Transportmittel“ des Selens von Wassermann zur Beeinflussung des Carcinoms angewandt wurde, so gebrauchte analog Braunstein<sup>4)</sup> das Methylenblau. Kombination von Calomel und Methylenblau versuchte Roosen<sup>5)</sup> bei Mäusetumoren.

Über die Beeinflussung von Protozoen durch Methylenblau sind zahlreiche Untersuchungen angestellt worden. Wohl die ersten Versuche in dieser Richtung rühren von Ehrlich und Guttman<sup>6)</sup> her. Sie fanden den Farbstoff gegen Malaria wirksam, eine Erkrankung, bei welcher derselbe auch heute noch, namentlich in Kombination mit Chinin, Verwendung findet [vgl. Mayer<sup>7)</sup>, Kaufmann<sup>8)</sup>]. Schneyer<sup>9)</sup> empfiehlt Methylenblau gegen wölmynisches Fieber. Gegenüber den Plasmodien der Vogel-malaria erwies sich Methylenblau nach Marks<sup>10)</sup> wirksamer als Chinin. Beeinflussung von Recurrensinfektionen versuchte mit Methylenblau Hata<sup>11)</sup>, diejenige von experimentellen Trypanosomeninfektionen Tanfiljeff<sup>12)</sup>, Foy<sup>13)</sup> und Romanese<sup>14)</sup>. Nach Tappeiner und Jodlbauer<sup>15)</sup> ist der Farbstoff für Paramäcien bedeutend giftiger im Lichte als im Dunkeln und dringt im Gegensatz zum Eosin in die lebende Infusorienzelle ein. Prowazek<sup>16)</sup> fand Erhöhung der Giftigkeit des Methylenblaus für Protozoen unter Alkalizusatz, Verminderung durch Säuren. Szücs und Kisch<sup>17)</sup> prüften an Infusorien Kombination des Methylenblaus mit Alkohol, Giemsa und Prowazek<sup>18)</sup>, Anschütz<sup>19)</sup>, Moldovan<sup>20)</sup>, Woker und Weyland<sup>21)</sup> an den-

<sup>1)</sup> K. Shiga, Zeitschr. f. Immunitätsforsch. **18**, 65 (1913).

<sup>2)</sup> A. Edelmann u. A. v. Müller-Deham, Deutsche med. Wochenschr. 1913, S. 2292. — Vgl. ferner Mercks Jahresber. **30**, 223 (1917); **31**, **32**, 178 (1919).

<sup>3)</sup> v. Linden, Münch. med. Wochenschr. 1912, S. 2560; 1914, S. 568. Vgl. dazu: Kaiser, Therap. M. H. 1914, S. 749.

<sup>4)</sup> A. Braunstein, Berl. klin. Wochenschr. 1913, S. 1102.

<sup>5)</sup> R. Roosen, Deutsche med. Wochenschr. 1914, S. 481.

<sup>6)</sup> P. Guttman u. P. Ehrlich, Berl. klin. Wochenschr. 1891, S. 953.

<sup>7)</sup> M. Mayer, Deutsche med. Wochenschr. 1919, S. 1052.

<sup>8)</sup> P. Kaufmann, Deutsche med. Wochenschr. 1919, S. 1365.

<sup>9)</sup> Schneyer, Münch. med. Wochenschr. 1918, S. 676.

<sup>10)</sup> L. H. Marks, Berl. klin. Wochenschr. 1914, S. 1886.

<sup>11)</sup> P. Ehrlich u. S. Hata, Die experim. Chemotherapie der Spirillosen. Berlin 1910. S. 12.

<sup>12)</sup> P. J. Tanfiljeff, Methylenblau bei ansteckenden Krankheiten. Diss. 1907; zit. nach Biochem. Zentralbl. **7**, 42 (1908).

<sup>13)</sup> H. A. Foy, Journ. Trop. Med. **14**, 301 (1911); zit. nach Biochem. Zentralbl. **12**, 558 (1911/12).

<sup>14)</sup> R. Romanese, Arch. di Farm. **13**, 455; zit. nach Biochem. Zentralbl. **15**, 843 (1913); **17**, 519 (1914).

<sup>15)</sup> H. v. Tappeiner u. A. Jodlbauer, l. c. S. 19. — H. v. Tappeiner, Biochem. Zeitschr. **12**, 298 (1908).

<sup>16)</sup> S. v. Prowazek, Archiv f. Protistenkunde **18**, 221 (1910).

<sup>17)</sup> J. Szücs u. B. Kisch, Zeitschr. f. Biol. **58**, 558 (1912).

<sup>18)</sup> G. Giemsa u. S. Prowazek, Archiv f. Schiffs- u. Tropenhygiene **12**, Beiheft 5, S. 88 (1908).

<sup>19)</sup> G. Anschütz, Zentralbl. f. Bakt. u. Parasitenk. **54**, 277 (1910).

<sup>20)</sup> J. Moldovan, Biochem. Zeitschr. **47**, 432 (1912).

<sup>21)</sup> G. Woker, Zeitschr. f. allg. Physiol. **15**, 70 (1913). — G. Woker u. H. Weyland, Ibid. **16**, 275 (1914).

selben Tieren die Kombination Methylenblau-Chinin, Fühner und Hassencamp<sup>1)</sup> Kombinationen des Farbstoffes mit Metallsalzen. Neuschloss<sup>2)</sup> erzielte experimentell eine Gewöhnung von Paramäcien an Methylenblau.

Auf die ausgedehnte zoologische und anatomische Literatur über vitale Färbung niederer Tiere mit Methylenblau zwecks Darstellung der Nerven-elemente, kann hier nicht eingegangen werden.

B. Höhere Tiere. Die Aufnahme reinen Methylenblaus an Kaulquappen vom Darne aus, welche in unschädliche Lösungen 1 : 100 000 oder 1 : 1 000 000 eingesetzt wurden, und die dabei eintretende vitale Zellfärbung hat zuerst Schultze<sup>3)</sup> verfolgt. Nie ergab sich hierbei Nervenfärbung. Ähnliche Versuche stellten Höber<sup>4)</sup> und Fischel<sup>5)</sup> an. Nach Traube<sup>6)</sup> wird die Giftigkeit von 0,1proz. Methylenblaulösung für Kaulquappen durch Zusatz von Natriumcarbonat bedeutend erhöht.

Orientierende Versuche über die Wirkung des Farbstoffes an Fröschen hat zuerst Beckh<sup>7)</sup> unternommen. Nach diesem sterben mittelgroße Frösche (Esculenten?) durch 3 mg Methylenblau im Verlauf  $\frac{1}{2}$  Stunde unter aufsteigender zentraler Lähmung. Das geprüfte Präparat war wohl unrein. Nach Fühner werden Wasserfrösche (30—40 g) in den Sommermonaten bei Injektion in den Brustlymphsack durch 20 mg reines Methylenblau (in 2 ccm) in einigen Stunden, durch 10 mg in 1—2 Tagen infolge zentraler Lähmung getötet. 5 mg werden meist ertragen. Für Salamander scheint der Farbstoff weniger schädlich zu sein: In Versuchen von Galeotti<sup>8)</sup> überstanden Tiere intraperitoneale Injektion von 5 und 10 mg Methylenblau. Per os erträgt auch der Frosch größere Dosen, wie sich aus Versuchen von Schultze, Heidenhain<sup>9)</sup> und Schmidt<sup>10)</sup> über die Darmresorption des Farbstoffes ergibt.

Säugetiere ertragen nach den Versuchen von Meyer<sup>11)</sup> sehr hohe Dosen des Farbstoffes subcutan. Jungen Kaninchen gab derselbe von 1proz. Lösung reinen Methylenblaus 20 ccm (0,2 g); nach 2 Stunden nochmals dieselbe Dose. Nach weiteren 2 Stunden lagen die Tiere meist in Agone oder waren schon tot. Junge Katzen starben unter solcher Behandlung erst nach etwa 120 ccm (1,2 g), Ratten ertrugen bis 5 ccm, Mäuse waren dagegen empfindlicher. Bei Anwendung stärkerer Lösungen (5—6%) ertrugen die Tiere subcutan noch viel größere Gaben. Eine erwachsene Katze starb noch nicht nach Injektion von 150 ccm dieser Lösungen (etwa 7 g!) im Verlauf von 2 Stunden. Mehrere Wochen alte Kaninchen starben erst nach 30—50 ccm, ausgewachsene Meer-schweinchen nach ebensoviel. Die Vergiftungserscheinungen der Tiere waren wenig charakteristisch. Manchmal trat plötzlicher Tod, wohl durch Respirationslähmung ein. Gewöhnlich aber wurden die Tiere allmählich ohne besondere Reizungs- und Herdsymptome schwächer und starben schließlich

<sup>1)</sup> L. Hassencamp, Untersuchungen über die kombinierte Wirkung von Metallsalzen und Farbstoffen. Diss. Freiburg i. B. 1914.

<sup>2)</sup> S. M. Neuschloss, Arch. f. d. ges. Physiol. **178**, 61 (1920).

<sup>3)</sup> O. Schultze, Anatomischer Anzeiger **2**, 684 (1887).

<sup>4)</sup> R. Höber, Archiv f. d. ges. Physiol. **86**, 199 (1901).

<sup>5)</sup> A. Fischel, Anatom. Hefte, **16**, 435 (1901).

<sup>6)</sup> J. Traube, Biochem. Zeitschr. **42**, 496 (1912).

<sup>7)</sup> A. Beckh, Über d. antibakteriellen Wirkungen einiger Anilinfarbstoffe. Diss. Erlangen 1889. S. 31.

<sup>8)</sup> G. Galeotti, Zeitschr. f. wissenschaftl. Mikroskopie **11**, 187 (1894).

<sup>9)</sup> R. Heidenhain, Archiv f. d. ges. Physiol. **43**, Suppl. 49 (1888).

<sup>10)</sup> G. Schmidt, Archiv f. d. ges. Physiol. **113**, 512 (1906).

<sup>11)</sup> S. Meyer, Archiv f. mikr. Anat. **46**, 282 (1895).

unter lange andauernden Konvulsionen. Nur bei Mäusen sah Meyer oft bald schon rasch vorübergehende Krämpfe auftreten; später häufig Kleinhirnerkrankungen, darauf Lähmungen und plötzlichen Tod. Auch nach Michailof<sup>1)</sup> ertragen weiße Mäuse tägliche Injektionen von Methylenblau (10 mg in 1 ccm) schlecht. Die tödliche Dose für Meerschweinchen bestimmten Combemale und François<sup>2)</sup> zu 0,3 g pro Kilogramm Tier subcutan. Nach den Angaben von Tanfiljeff<sup>3)</sup> ist für Kaninchen 1 g pro Kilogramm per os tödlich. Nach Rieder<sup>4)</sup> liegen die tödlichen Gaben bedeutend niedriger. Rieder sah bei wiederholter subcutaner Zuführung von Methylenblau bei Katzen, Meerschweinchen und namentlich ausgeprägt bei Kaninchen Lungenödem und Veränderungen der Aorta (Medianekrose) wie durch andere Oxydationsmittel (Chinon, Chlor). Für subcutane Applikation gibt Gautrelet<sup>5)</sup> bei Verwendung gesättigter (5proz.) Lösung 0,25 g pro Kilogramm Tier als tödliche Menge im Verlauf von 6—48 Stunden an. Die Tiere bekommen Durchfälle, zeigen Abstumpfung der Sensibilität, Verlangsamung der Herzaktion und Arrhythmie und gehen unter Krämpfen zugrunde. 0,15 g pro Kilogramm überstehen Kaninchen, 0,37 g töten sie rasch. In Versuchen von Bruno<sup>6)</sup> starb ein Kaninchen erst nach intravenöser Injektion von 30 ccm 5proz. Lösung (= 1,5 g). Bei direkter Injektion ins Gehirn sind schon 10 mg tödlich. In letzterem Falle zeigen sich im Beginn Krämpfe und Muskelzuckungen durch Reizung corticaler Zentren. Der Tod tritt nach 1—3 Stunden durch Atmungslähmung ein.

Versuche an Hunden mit Methylenblau haben Cazeneuve und Lépine<sup>7)</sup> angestellt. Tägliche Dosen von 1 g im Futter waren an einem Tiere von 15 kg wirkungslos. 2 g-Dosen verursachten Erbrechen, Durchfall und Abmagerung. Dieselbe Wirkung, mit tödlichem Ausgang nach einiger Zeit, sah Santori<sup>8)</sup>. Intravenös erwies sich in den Versuchen von Cazeneuve an mittelgroßen Hunden 0,5 g als tödlich. Bei tödlicher Methylenblauvergiftung von Hunden (0,5 g pro Kilogramm innerlich) konnte Combemale<sup>9)</sup> Methämoglobinbildung im Blute nachweisen.

Von Ehrlich und Leppmann<sup>10)</sup> wurde Methylenblau Menschen in Dosen bis zu 1 g täglich, von Schindler<sup>11)</sup> in noch höheren Gaben innerlich gegeben. Der Farbstoff wirkt hier schmerzstillend bei rheumatischen Affektionen der Muskeln und Gelenke und bei neuritischen Prozessen, eine Wirkung, welche von zahlreichen Nachuntersuchern<sup>12)</sup> bestätigt wurde und vielleicht mit der „Neurotropie“ des Farbstoffes in Zusammenhang steht. Schon Dezigrammdosen können Nausea, Erbrechen und Harnzwang bewirken. Subcutane

<sup>1)</sup> J. Michailof, Vgl. Unters. üb. d. Fixierung vitaler Färbungen im Warmblüterorganismus. Diss. Heidelberg 1911, S. 5.

<sup>2)</sup> Combemale et François, Compt. rend. de la Soc. de Biol. **42**, 469 (1890).

<sup>3)</sup> P. J. Tanfiljeff, Methylenblau bei ansteckenden Krankheiten. Diss. 1907; zit. nach Biochem. Zentralbl. **7**, 42 (1908).

<sup>4)</sup> W. Rieder, Zeitschr. f. d. ges. exp. Med. **10**, 169 (1919).

<sup>5)</sup> J. Gautrelet, Compt. rend. de la Soc. de Biol. **62**, 510 (1907).

<sup>6)</sup> J. Bruno, Deutsche med. Wochenschr. 1899, S. 369.

<sup>7)</sup> P. Cazeneuve, La coloration des vins. Paris 1886, p. 87.

<sup>8)</sup> S. Santori, Moleschotts Unters. z. Naturlehre **15**, 39 (1895).

<sup>9)</sup> Combemale, Compt. rend. de la Soc. de Biol. **43**, 300 (1891).

<sup>10)</sup> P. Ehrlich u. A. Leppmann, Deutsche med. Wochenschr. 1890, S. 493.

<sup>11)</sup> C. Schindler, Die Methylenblaubehandlung der Neuralgien. Diss. Breslau 1892.

<sup>12)</sup> Vgl. die Broschüre der Farbwerke vorm. Meister, Lucius & Brüning, Höchst a. M. über Methylenblau. Hier auch weitere zahlreiche Literaturangaben über die sonstige therapeutische Verwendung des Farbstoffes.



Injektionen 2proz. Lösung sind schmerzlos und verursachen keine Gewebsschädigung. Bei dieser therapeutischen Verwendung wurde zwar Färbung der Exkrete, nicht dagegen eine solche von Haut, Schleimhäuten und Scleren beobachtet.

Nach Versuchen von de Angelis<sup>1)</sup> an Hunden und Kaninchen soll die Injektion von Methylenblau und verschiedenen anderen Farbstoffen im Serum spezifische Präcipitine erzeugen, eine Behauptung, deren Unrichtigkeit von Benedetti<sup>2)</sup> und von Takamura<sup>3)</sup> gezeigt wurde. In Versuchen an Kaninchen vermindert der Farbstoff subcutan beträchtlich die Harnstoffausscheidung [Gautrelet und Gravelat<sup>4)</sup>]. Während das Methylviolett in der Leber Wärmeproduktion und Zuckerstoffwechsel stört, besitzt das Methylenblau nach Cavazzani<sup>5)</sup> diese Wirkung nicht. Nach Haymans und Maigre<sup>6)</sup> macht es intravenös bei Hunden Temperatursteigerung. Methylenblau hemmt im Versuche am Kaninchen nach Castriota<sup>7)</sup> Phlorrhizin- und Morphinglykosurie, nicht dagegen die entsprechende Adrenalinwirkung. Es soll nach Estey<sup>8)</sup> auch bei menschlichem Diabetes die Zuckerausscheidung zum Verschwinden bringen.

Blutdruckversuche mit kleinen Methylenblaumengen an Hunden und Katzen hat Kowalewsky<sup>9)</sup> angestellt. Die „wenn nötig“ curarisierten Tiere erhielten 0,2proz. Farbstofflösung intravenös. 4 mg verursachten bei einer Katze vorübergehende Blutdrucksteigerung und kurzdauernde Verminderung der Pulszahl. Ein Tier, welches 40 mg erhalten hatte, zeigte sich nach dem Versuche matt, hatte sich aber bis zum folgenden Tage erholt. In Versuchen am Hunde von Garfouinkel und Gautrelet<sup>10)</sup> bewirkten intravenöse Dosen von 5—20 mg pro Kilogramm Tier nach rasch vorübergehender Blutdrucksteigerung starkes Sinken des Blutdruckes bei raschen und kleinen Herzpulsen. Für das isolierte Froshherz sind nach denselben Autoren Konzentrationen 1:2000 toxisch und bewirken nach 15 Minuten Stillstand. Erwähnt sei hier, daß das dem Methylenblau verwandte Thionin am Froshherzen wirksamer ist, als ersteres, dagegen den Blutdruck des Hundes weniger beeinflußt.

Verteilung. In seiner ersten Mitteilung über die biologische Verwertung des Methylenblaus vom Jahre 1885 vergleicht Ehrlich<sup>11)</sup> die unter intravenöser Infusion größerer Farbstoffmengen an Kaninchen erhaltenen Resultate mit seinen früheren Beobachtungen am Alizarinblau S und Indophenol (s. d.). Ähnlich wie beim Alizarinblau zeigt die Mehrzahl der Parenchyme auch beim Methylenblau mehr oder weniger starke Bläuung, während nur einige reduktionskräftige Organe das Leukoprodukt des Farbstoffes enthalten. Nach Ehrlichs

<sup>1)</sup> G. de Angelis, *Annal. Ig. Sperim.* **19**, 33; zit. nach Malys Jahresber. d. Tierchemie **39**, 984 (1909).

<sup>2)</sup> A. de Benedetti, *Rivista Ig. e San. Pubbl.* **20**, 81; zit. nach Malys Jahresber. d. Tierchemie **39**, 984 (1909).

<sup>3)</sup> M. Takamura, *Zeitschr. f. Immunitätsforsch.* **5**, 697 (1910).

<sup>4)</sup> J. Gautrelet et H. Gravelat, *Compt. rend. de la Soc. de Biol.* **59**, 624 (1905).

<sup>5)</sup> E. Cavazzani, *Atti dell'Acc. d. sc. med. e natur. Ferrara* 1897; zit. nach Malys Jahresber. d. Tierchemie **27**, 560 (1897).

<sup>6)</sup> C. Haymans et E. Maigre, *Arch. intern. de pharmacodyn. et de therap.* **26**, 129 (1921) zit. nach *Klin. Wochenschr.* 1922, S. 863.

<sup>7)</sup> G. Castriota, *Soc. Eustachiana, Camerino* 1910; zit. nach *Biochem. Zentralbl.* **11**, 162 (1911).

<sup>8)</sup> Estey, *Bull. gén. d. therap.* 1898; zit. nach *Med. Zentralbl.* 1899, S. 121.

<sup>9)</sup> N. Kowalewsky, *Zentralbl. f. med. Wissensch.* 1888, S. 209.

<sup>10)</sup> J. G. Garfouinkel et J. Gautrelet, *Compt. rend. d. l'Ac. d. Scienc.* **157**, 1464 (1913).

<sup>11)</sup> P. Ehrlich, *Zentralbl. f. med. Wissensch.* 1885, S. 113.

Befunden, welche er durch eigene Beobachtungen bestätigte, teilt Horsley<sup>1)</sup> die Organe in zwei Gruppen ein: Gruppe I umfaßt Organe, in welchen Oxydation (Katalyse) überwiegt: Niere, Pankreas, Pylorus, Duodenum, Gehirn, Herz, Skelett, Muskeln, Thyreoidea; Gruppe II diejenigen Organe, in denen Reduktion (Synthese) vorherrscht: Lungen, Leber, Lymphdrüsen, Speicheldrüsen, Brustdrüsen, unterer Darmabschnitt. Zur zweiten Gruppe gehört nach Müller<sup>2)</sup> auch das Blut, in welchem der Farbstoff rasch reduziert wird. Dieses Verhalten gegenüber dem Methylenblau beobachtet man nach Ehrlich und Horsley nur an den Organen in vivo. Beim Absterben erfolgt rasch unter Entfärbung Reduktion, beim Liegen an der Luft wieder Bläuung. Nach der Geschwindigkeit, mit der die postmortale Reduktion des Farbstoffes erfolgt, nimmt dieser eine Mittelstellung zwischen Alizarinblau und Indophenol ein. Erwähnt sei noch nach Versuchen von Horsley, daß Zunahme der Tätigkeit von Muskeln (durch Ischiadicusreizung) Zunahme der Bläuung bewirkt. Bei Muskelatrophie kommt kaum mehr Bläuung zustande. Ebenso wenig an parenchymatösen, fettig entarteten Organen (Niere).

In der Weiterführung seiner Untersuchungen über die Verteilung des Methylenblaus fand dann Ehrlich<sup>3)</sup> seine berühmte vitale Nervenfärbung, über die hier nur folgendes erwähnt sei: Beim Kaninchen färben sich insbesondere die peripheren Endausbreitungen des Nervensystems, während die Nervenstämme ungefärbt bleiben. Ungefärbt bleiben auch die motorischen Nervenenden der meisten Willkürmuskeln; gefärbt werden dagegen die der Augenmuskeln, ferner der Muskeln des Kehlkopfes und des Zwerchfells. Gefärbt werden ferner die sensiblen Nervenfasern, die Geschmacks- und Geruchsendigungen, die Nerven des Herzens und der glatten Muskulatur. Im Zentralnervensystem färben sich, wie auch peripher, hauptsächlich Nervenfibrillen. Das Methylenblau lagert sich vital in erster Linie an Achsenzylindersubstanzen an. Zur Färbung der Nerven ist nach Ehrlich alkalische Reaktion des Gewebes und Sättigung der Nerven mit Sauerstoff erforderlich. Die Affinität des Farbstoffes zum Nervensystem führt Ehrlich auf seinen Schwefelgehalt zurück. Wenn auch spätere Erfahrungen diese Angaben und Ansichten zum Teil modifiziert haben, so dürfte doch die Wiedergabe gerade der ersten Ergebnisse von Ehrlich und seine daraus gezogenen Schlüsse an dieser Stelle angemessen erscheinen.

Auf die Frage, inwieweit es sich bei der „vitalen“ Färbung der Nerven um Färbung normalen oder nach Feist<sup>4)</sup> u. a. um Färbung absterbenden Materials handelt, kann hier nicht eingegangen werden. Sicher ist durch Untersuchungen von Rost<sup>5)</sup> nachgewiesen, daß Kernfärbung der Erythrocyten des Frosches nur an geschädigten Zellen zustande kommt. Wahrscheinlich ist auch, daß Färbung des Zentralnervensystems erst dann erfolgt, wenn die Zuführung einer genügend großen Farbstoffmenge den Plexus chorioideus geschädigt hat, so daß er als Filter „undicht“ geworden ist. Immerhin beobachtete Horsley und früher schon Ehrlich Blaufärbung am noch funktionierenden Gehirn der Katze, von dem durch Trepanation motorische Rindenteile bloßgelegt waren. Wurden diese Stellen elektrisch gereizt, so erfolgte,

<sup>1)</sup> V. Horsley, Münch. med. Wochenschr. 1897, S. 499.

<sup>2)</sup> Fr. Müller, Deutsches Archiv f. klin. Med. **63**, 138 (1899).

<sup>3)</sup> P. Ehrlich, Deutsche med. Wochenschr. 1886, S. 49 und ebenso Biol. Zentralbl. **6**, 214 (1886/87).

<sup>4)</sup> B. Feist, Über d. vitale Methylenblaufärbung markhaltiger Nervenstämme. Diss. Straßburg 1889.

<sup>5)</sup> F. Rost, Archiv f. d. ges. Physiol. **137**, 372 (1911).

unter Erblassen derselben, ein epileptischer Anfall des Tieres. In der Ruhe kehrte die Blaufärbung wieder.

Ähnlich wie beim Plexus chorioideus scheinen die Verhältnisse bei der Placenta zu liegen. Meyer<sup>1)</sup> sah Übergang des Methylenblaus auf den Foetus bei trächtigen Mäusen. Zaretsky<sup>2)</sup> sah am gleichen Versuchstier keine Färbung lebender Föten. Wenn der Farbstoff das Placentarfilter durchdringt, so versagt dasselbe als Schutzapparat und dies jedenfalls erst nach vorheriger Zellschädigung.

Die oben geschilderte sichtbare Verteilung des Methylenblaus in den Geweben kann durch verschiedene Umstände stark beeinflußt werden. In einer schon vor Ehrlichs erster Mitteilung erschienenen Arbeit von Dreser<sup>3)</sup> findet sich die Angabe, daß die Niere von Kaninchen nach dem Tode des mit Methylenblau behandelten Tieres ungefärbt ist, also das Leukoprodukt enthält, aber derart gebunden, daß sie sich erst nach mehrstündigem Liegen im Eisschrank auf der Schnittfläche wieder blau färbt. Dieses Ergebnis ist wohl durch Verwendung geringerer Farbstoffmengen, als sie Ehrlich gebrauchte, zu erklären. Auch verschiedene Anwendungsart des Farbstoffes ergibt wechselnde Verteilung. Meyer fand, daß man bei subcutaner Injektion des Farbstoffes beim Warmblüter starke Färbung des Zentralnervensystems erhält, während sich durch intravenöse Injektion stärkere Färbung der peripheren Nerven erzielen läßt. Aber auch bei gleichbleibender Anwendungsweise ist nach Herter<sup>4)</sup> das Aussehen der erzielbaren Organfärbung ein sehr wechselndes, von der Größe und Spezies des Tieres, von der Menge der eingeführten Substanz, der Infusionsgeschwindigkeit u. a. weitgehend abhängig. Nur wenn man Tiere von gleicher Art und Größe unter ganz ähnlichen Bedingungen untersucht, stimmen die Resultate nahezu überein.

Bei Verwendung einer Lösung, welche 0,33% Methylenblau und 0,8% NaCl enthielt und von der Kaninchen im Gewicht von 1500—1800 g 40—50 ccm in die Vena jugularis bekamen, wobei in einer Minute 2 ccm einfließen, sah Herter die folgende Farbstoffverteilung: Schon vor vollendeter Infusion trat Blaufärbung an Mund und Nase und der freigelegten Muskulatur von Hals und Brust auf. Wurde das Tier 5 Minuten nach vollendetem Farbstoffeinlauf getötet, so waren die Lungen ganz ungefärbt, desgleichen die Leber, die Nebennieren und das Blut, aber auch das Gehirn, im Gegensatz zu den Angaben von Ehrlich<sup>5)</sup>. Gefärbt sind neben den Skelettmuskeln das Herz, besonders das rechte, leicht gefärbt ist das Pankreas, stärker die Nieren. Beim Liegen an der Luft färbt sich die Hirnrinde schwach blau. Verwendet man größere Farbstoffmengen, so zeigt sich starke Bläuung. Ehrlich hat in seinen Versuchen offenbar noch größere Farbmengen gebraucht und dadurch dann nach Insuffizientwerden des Plexus chorioideus primäre Verbläuung des Gehirns erhalten. Gab Herter gleichzeitig mit dem Farbstoff andere pharmakologisch wirksame Substanzen (Narkotica, Leuchtgas, Blausäure, Adrenalin) oder erhöhte oder erniedrigte er die Temperatur der Versuchstiere, so zeigte sich weitgehende Verschiebung der normalen Farbstoffverteilung, woraus von ihm auf entsprechende Verschiebungen des Oxydations- und Reduktionsvermögens der Organe

<sup>1)</sup> S. Meyer, Archiv f. mikr. Anat. **46**, 282 (1895).

<sup>2)</sup> S. Zaretsky, Virchows Archiv **201**, 34 (1910).

<sup>3)</sup> H. Dreser, Zeitschr. f. Biol. **21**, 62 (1885).

<sup>4)</sup> C. A. Herter, Zeitschr. f. physiol. Chemie **42**, 493 (1904); Amer. Journ. of Physiol. **12**, 128 u. 457 (1905). — C. A. Herter and A. N. Richards, Ibid. 457.

<sup>5)</sup> Erwähnt sei, daß Horsley seine Versuche hauptsächlich unter subcutaner Injektion des Farbstoffes anstellte.



geschlossen wurde. Die Veränderung der Hirnfärbung durch Methylenblau an Kaninchen bei experimenteller Septikämie hat Günther<sup>1)</sup> untersucht. An Meerschweinchen studierte Moldovan<sup>2)</sup> die Veränderung der Farbstoffverteilung bei gleichzeitiger Chininzufuhr, Sellei<sup>3)</sup> an derselben Tierart die kombinierte Wirkung von Methylenblau und Metallsalzen.

Wiederum zu anderen Ergebnissen über die Reduktionskraft der verschiedenen Organe gelangte Strassner<sup>4)</sup> in einer Untersuchung, bei welcher die zerhackten frischen Organe von Kaninchen mit Methylenblau zusammengebracht wurden. Hierbei erwies sich die Leber als am stärksten reduzierend; darauf folgte aber die Niere, in welcher nach Ehrlich und nach Horsley die Oxydationen überwiegen sollen. Weiterhin reduziert stark der Darm. Dagegen schon viel weniger die Lunge und dann abnehmend Skelettmuskel, Gehirn und Herz. Auch nach der ähnlichen älteren Prüfung von Johannsen<sup>5)</sup> reduzieren Leber und Niere am stärksten, die Lunge gar nicht. Diese wichtigen Versuche von Johannsen und von Strassner zeigen deutlich, wie vorsichtig man mit Schlüssen über die Reduktionskraft der Organe sein muß nach der im Tierkörper zutage tretenden Färbungsstärke.

Letztere kann übrigens bei einem chemisch unbeständigen Produkte wie dem Methylenblau niemals eine exakte Vorstellung darüber vermitteln, wieviel Farbstoff in irgendeinem Organe aufgenommen wurde, auch nicht nach Reoxydation des Leukoproduktes an der Luft oder durch Oxydationsmittel ( $\text{FeCl}_3$ ,  $\text{H}_2\text{O}_2$ ). Das Methylenblau wird nämlich im Organismus nicht nur reduziert zum sich leicht wieder färbenden Leukoprodukt, sondern es wird zum Teil auch oxydiert und in ungefärbte Produkte umgewandelt. Das Leukomethylenblau kann dabei, wie erwähnt, in manchen Geweben derart gebunden werden, daß es erst nach mehrstündigem Liegen der Organe im Eisschrank (Dreser) oder beim Behandeln mit Säure (Herter) wieder in die leichtoxydable Form übergeht. Dreser, welcher diese Erscheinung zuerst beobachtete und später Herter dachten an die Paarung des Leukoproduktes etwa mit Glykokoll oder Glykuronsäure. Ein solcher Paarling konnte in einer neueren Untersuchung von Underhill und Closson<sup>6)</sup> nicht aufgefunden werden. Dieselben halten den Vorgang für eine einfache Salzbildung in den Geweben. Nach den Genannten unterliegt weiterhin ein Teil des Methylenblaus im Tierkörper der Oxydation zu Methylenazur und dieses Produkt wird im Organismus zum großen Teil zerstört. Aus diesen Tatsachen erhellt, daß sich auf Grund der Organfärbungen des Methylenblaus kein quantitativer Aufschluß über seine Verteilung im Organismus des Warmblüters gewinnen läßt.

Ausscheidung. Die Ausscheidung des Methylenblaus an niederen Tieren ist von Kowalewsky<sup>7)</sup>, Cuénot<sup>8)</sup>, Cohnheim<sup>9)</sup> u. a. verfolgt worden. Am Frosch hat die ersten Untersuchungen in genannter Richtung Dreser<sup>10)</sup> angestellt. Dieser injizierte den Versuchstieren  $\frac{1}{2}$ –1 proz. Lösung in die Lymphsäcke und entnahm 2 Stunden später Harn mit dem Glaskatheter.

<sup>1)</sup> E. Günther, Arbeit. Pathol. Anatom. Tübingen **9**, 316 (1914).

<sup>2)</sup> J. Moldovan, Biochem. Zeitschr. **47**, 439 (1912) — J. Moldovan und Fr. Wein-  
furter, Arch. f. d. ges. Physiol. **157**, 571 (1914).

<sup>3)</sup> J. Sellei, Biochem. Zeitschr. **49**, 466 (1913).

<sup>4)</sup> W. Strassner, Ibid. **29**, 295 (1910).

<sup>5)</sup> Th. Johannsen, v. Baumgartens Path. anat. Arbeiten **5**, 326 (1906).

<sup>6)</sup> F. P. Underhill and O. E. Closson, Amer. Journ. of Physiol. **13**, 359 (1905).

<sup>7)</sup> A. Kowalewsky, Biol. Centralbl. **9**, 41 (1889).

<sup>8)</sup> L. Cuénot, Arch. de Biol. **14**, 294 (1896).

<sup>9)</sup> O. Cohnheim, Zeitschr. f. physiol. Chemie **80**, 105 (1912).

<sup>10)</sup> H. Dreser, Zeitschr. f. Biol. **21**, 58 (1885).

Derselbe hatte nur schwach blauen Schimmer, wurde aber auf Zusatz von Eisenchlorid intensiv dunkelblau, enthielt also reichlich das Leukoprodukt. Injektion stärkerer Lösung verursacht an Fröschen Anurie. Zugleich erfolgt Schädigung des Glomerulusepithels, welches für den Farbstoff durchgängig wird (vgl. dazu das beim Carmin Gesagte), so daß dieser sich in der Bowman'schen Kapsel findet. Auch in die Galle geht Methylenblau beim Frosch über.

Die ersten Beobachtungen über das Verhalten der Nieren des Warmblüters und zwar derjenigen von Kaninchen gegenüber dem Methylenblau rühren gleichfalls von Dreser (S. 62) her. Der Harn seiner Versuchstiere bekam nach der Farbstoffinjektion grüngelbliche Färbung, wurde aber durch saures Eisenchlorid nicht blau. Es waren hier also nur Spuren von Methylenblau und anscheinend kein Leukoprodukt ausgeschieden worden. Bei Verwendung größerer Farbstoffmengen beobachtete Ehrlich<sup>1)</sup> im Kaninchenharn Blaufärbung durch unverändertes Methylenblau und es fand sich außerdem in Äther überggehendes und durch Eisenchlorid sich bläuendes Leukoprodukt. Die beim Verhalten der Niere von Dreser und von Herter, beim Harn von Fleig gemachte Annahme, daß das Methylenblau sich in gepaarter Form vorfinde, ist nach Underhill und Closson<sup>2)</sup> unrichtig. Alle, von verschiedenen Untersuchern beobachteten Tatsachen über die Ausscheidung des Methylenblaus im Harn und anderen Sekreten (Galle) lassen sich nach den Genannten darauf zurückführen, daß vier Produkte nebeneinander auftreten können: Methylenblau und sein Oxydationsprodukt Methylenazur; daneben die Reduktions- also Leukoprodukte beider. Das Methylenblau wird in gleicher Weise von Kaninchen, Katze, Hund und Mensch ausgeschieden. Am Menschen erschien in den Versuchen von Ehrlich und Leppmann und Ehrlich und Guttmann der Farbstoff, innerlich gegeben, sehr bald schon im Harn. Nach Dezigrammdosen in Gelatine kapseln zeigte derselbe nach  $\frac{1}{4}$ —1 Stunde hellgrüne, nach 2 Stunden blaugrüne, nach 4 Stunden dunkelblaue Farbe. Außerdem bekam der Speichel der Versuchspersonen bläuliche Färbung. Im Darm wurde Methylenblau reduziert und die frisch entleerten Faeces waren ungefärbt, bläuten sich aber sofort an der Luft.

Der leichte Übergang des Methylenblaus in den Harn legte seine Verwendung zu nierendiagnostischen Zwecken nahe. In Deutschland empfahl zuerst Kutner<sup>3)</sup>, in Frankreich Achard und Castaigne<sup>4)</sup> den Farbstoff zur Funktionsprüfung der Niere. Viele Arbeiten von klinischer Seite, von welchen hier die von Müller<sup>5)</sup>, Elsner<sup>6)</sup>, Mattiolo<sup>7)</sup>, Audenino<sup>8)</sup>, Fleig<sup>9)</sup> und Russo<sup>10)</sup> genannt seien schlossen sich an diese ersten Untersuchungen an. Nach

<sup>1)</sup> P. Ehrlich, Zentralbl. f. med. Wissensch. 1885, S. 117.

<sup>2)</sup> F. P. Underhill and O. E. Closson, Amer. Journ. of Physiol. **13**, 358 (1905).

<sup>3)</sup> R. Kutner, Deutsche med. Wochenschr. 1892, S. 1086.

<sup>4)</sup> Ch. Achard et J. Castaigne, Compt. rend. de la Soc. de Biol. **49**, 1091 (1897). — Dieselben, Examen clinique des fonctions rénales. Monographies cliniques du Dr. Critzmann, Nr. 23. Paris 1900.

<sup>5)</sup> Fr. Müller, Deutsches Archiv f. klin. Med. **63**, 130 (1899).

<sup>6)</sup> K. Elsner, Ibid. **69**, 47 (1901).

<sup>7)</sup> G. Mattiolo, Giorn. d. R. Acad. di Medicin. d. Torino **8**; zit. nach Biochem. Zentralbl. **1**, 352 (1903).

<sup>8)</sup> E. Audenino, Arch. Sc. med. **30** (1906); zit. nach Biochem. Zentralbl. **6**, 64 (1907).

<sup>9)</sup> C. Fleig, Journ. de Pharm. et de Chim. **29**, 513; zit. nach Malys Jahresber. d. Tierchemie **39**, 297 (1909).

<sup>10)</sup> Russosche Methylenblau-Reaktion des Harns, vgl. Bojt, Münch. med. Woch. 1916, S. 1515; Tripold, ebenda 1917, S. 1446; Rhein, ebenda, S. 1608; Klier, Deutsche med. Wochenschr. 1918, S. 438; Sighart, ebenda, S. 1596.

den quantitativen Bestimmungen von Elsner können von dem eingeführten Methylenblau aus Harn und Kot nur 50—60% wiedergewonnen werden.

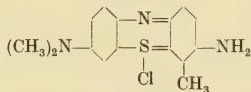
Im Tierversuch beobachtete Kowalewsky Übergang des Methylenblaus in die Tränenflüssigkeit bei gleichzeitigen Pilocarpingaben, ebenso in den Speichel bei Pilocarpingaben oder Chordareizung. Außerdem wird der Farbstoff zum Teil in den Magen und in die Galle ausgeschieden. Speziell den Übergang in die Galle hat Brauer<sup>1)</sup> verfolgt. Am Gallenfistelhund sah derselbe nach Eingabe von 0,4 g per os schon nach 40 Minuten die Galle tiefgrünblau gefärbt, während der Harn zu dieser Zeit noch wenig gefärbt erschien. Auch an Menschen mit Gallen fisteln konnten ähnliche Beobachtungen gemacht werden. Neuerdings dient der Farbstoff zur Leberfunktionsprüfung<sup>2)</sup>.

Für den Übertritt des Methylenblaus in den Liquor cerebrospinalis finden sich in der Literatur teils positive (Castaigne), teils negative [Sicard<sup>3)</sup>] Angaben. Ausschlaggebend dürfte hierfür, wie bei der Gehirnfärbung besprochen, die Größe der Dose sein oder eventuelle Schädigung des Plexus chorioideus durch krankhafte Prozesse. Die Abhängigkeit der Resultate von der injizierten Menge zeigen deutlich die Versuche von La Valle<sup>4)</sup>. Derselbe sah beim Hund unter Anwendung von 20—40 mg per Kilogramm Tier keine Blaufärbung der Cerebrospinalflüssigkeit, auch nicht beim Erwärmen mit Essigsäure. Bei Erhöhung der Dose auf 50 mg war die Flüssigkeit bläulich und färbte sich noch dunkler beim Erwärmen mit Essigsäure.

Erwähnt sei, daß bei Infusion von Methylenblau in den Duralsack nach Lumbalpunktion Ausscheidung in den Harn im Tierversuch von Jacob<sup>5)</sup> beobachtet wurde.

Methylengrün. Dieser Farbstoff, welcher durch Behandeln von Methylenblau mit salpetriger Säure entsteht, ist von Chlopin (S. 192) Hunden in wiederholten Dosen von 2 und 3 g innerlich gegeben worden. Er erwies sich als nicht ungiftig.

#### Toluidinblau.



Das Toluidinblau ist chemisch und in seinen färberischen Eigenschaften dem Methylenblau nahe verwandt. Es kommt ihm hauptsächlich histologisches Interesse zu. Pharmakologisch verdienen die Untersuchungen über seine Ausscheidung in der Niere Beachtung in erster Linie die Versuche von Gurwitsch<sup>6)</sup>, deren Resultate durch die Arbeit von Höber und Königsberg<sup>7)</sup> ergänzt wurden.

In genannten Untersuchungen wurde die Ausscheidung des lipoidlöslichen Toluidinblaus in der Froshniere genau mikroskopisch verfolgt. Die verschiedenen Stadien derselben sind nach Gurwitsch in Tafel II Abb. 2—6 wiedergegeben.

Die Farbstoffausscheidung in der Froshniere erfolgt durch Sekretvakuolen in den Epithelzellen der Tubuli contorti, welche Gurwitsch für Kondensatoren oder Kollektoren

<sup>1)</sup> L. Brauer, Zeitschr. f. physiol. Chemie **40**, 182 (1903/04).

<sup>2)</sup> Vgl. H. Magnus-Cohn, Klin. Wochenschr. 1922, S. 2522.

<sup>3)</sup> Ath. Sicard, Les injections sous-arachnoidiennes et le liquide céphalorachidien. Thèse. Paris. 1899, p. 58. — Vgl. auch H. Rotky, Zeitschr. f. klin. Med. **75**, 494 (1912).

<sup>4)</sup> G. La Valle, Arch. intern. de pharmacod. et d. therap. **23**, 132 (1913).

<sup>5)</sup> P. Jacob, Deutsche med. Wochenschr. 1900, S. 46.

<sup>6)</sup> A. Gurwitsch, Archiv f. d. ges. Physiol. **91**, 71 (1902).

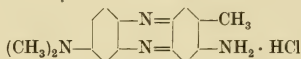
<sup>7)</sup> R. Höber u. A. Königsberg, Archiv f. d. ges. Physiol. **108**, 323 (1905).



der zur Ausscheidung bestimmten Substanzen auffaßt. Das per os einem Frosch in reichlicher Menge gegebene Toluidinblau ist etwa 12 Stunden später, wie Abb. 2 zeigt, in großen Vakuolen im basalen Teil der Epithelzellen des zweiten Abschnittes der Niere zu sehen. Der Vakuoleninhalt war intra vitam homogen blau gefärbt. In Abb. 2 bildet der Farbstoff einen durch Molybdänzusatz erzeugten Wandbelag. Im nächsten Stadium (Abb. 3) sind die Vakuolen weiter um den Kern herum angehäuft. In Abb. 3 sind auch Vakuolen ohne Farbstoff in der Nähe des Bürstenbesatzes zu sehen. Abb. 4 und 5 stellen die folgenden Stadien der Farbstoffausscheidung, Abb. 6 deren Endstadium dar. Bemerkt sei zu diesen Abbildungen nach Gurwitsch, daß die Kontrastfärbung mit Rubin S erfolgte, wodurch der große, in den Zellen sichtbare Kern nicht gefärbt wurde. Gurwitsch schließt aus seinen Bildern auf ein Bersten der Sekretvakuolen und Entleerung ihres Inhaltes in das Lumen der Harnkanälchen. Ob ein Bersten der Vakuolen wirklich erfolgt, ist nach Höber und Königsberg zweifelhaft. Interessant ist die Beobachtung der Genannten, daß sich im Harn die zusammengepreßten Vakuolenmassen als solche finden. Die Vakuolen des zweiten Abschnittes der Froschniere sind nach Gurwitsch und nach Höber die Hauptausscheidungsstellen nicht nur für lipoidlösliche (Toluidinblau, Neutralrot), sondern auch für lipoidunlösliche Farbstoffe (Indigocarmin, Anilinblau).

Aus Versuchen von Traube<sup>1)</sup> ergibt sich, daß Toluidinblau für Kaulquappen giftiger als Methyleneblau ist. In Versuchen an Bakterien von Eisenberg<sup>2)</sup> und von Römer, Gebb und Löhlein<sup>3)</sup> erwies sich der Farbstoff, je nach der Bakterienart, teils wirksamer, teils weniger wirksam als Methyleneblau.

### Neutralrot.



Das Neutralrot oder Toluylenrot,  $C_{15}H_{17}N_4Cl$ , ist ein Azinfarbstoff, der sich in Wasser und Alkohol leicht mit karminroter Farbe löst. Die Lösungen besitzen schwache Fluoreszenz. Durch reichlichen Zusatz von Salzsäure wird die Lösung blau, während Natronlauge die gelbgefärbte Base ausfällt.

Der Farbstoff ist als Indicator biologisch gebraucht worden, namentlich um saure Reaktion in Zellen anzuzeigen (Loeb, Warburg u. a., vgl. S. 1212). Nach Moro<sup>4)</sup> soll sich vermittlels Neutralrot Frauenmilch von Kuhmilch unterscheiden lassen. Bakteriologisch findet Neutralrot differentialdiagnostische Verwendung für Typhus- und Colibakterien [Rothberger<sup>5)</sup>].

Das Neutralrot ist relativ ungiftig und wurde darum von Ehrlich, welcher den Farbstoff in die histologische Technik einführte, vor allem zu vitalen Färbungen empfohlen. Histologisch findet es namentlich Verwendung zur Blutfärbung. Als Vitalfarbstoff zeigt es besondere Affinität zu vielen Zellgranula, während es die Nervelemente gar nicht färbt. Es unterscheidet sich demnach weitgehend vom Methyleneblau, eine Verschiedenheit, welche auch hübsch in einem Versuche von Růžicka<sup>6)</sup> mit einer Mischung von Neutralrot und Methyleneblau zutage tritt. In dieser färben sich Protozoen und Rotatorien, so lange sie gut beweglich sind, rot, beim Absterben werden sie blau. Blaufärbung tritt auch ein beim Austrocknen und Schrumpfen einer von Růžicka verwandten Rotatorienart (Callidina), welche bei Wasserzusatz unter Volumzunahme wieder beweglich wird, dabei die Blaufärbung verliert und von neuem rot erscheint. An Froscherythrocyten färbt sich in einer Mischung

<sup>1)</sup> J. Traube, Biochem. Zeitschr. **42**, 497 (1912).

<sup>2)</sup> Ph. Eisenberg, Zentralbl. f. Bakt. u. Parasitenk. **71**, 489 (1913).

<sup>3)</sup> P. Römer, H. Gebb u. W. Löhlein, Archiv f. Ophthalmol. **87**, 1 (1914).

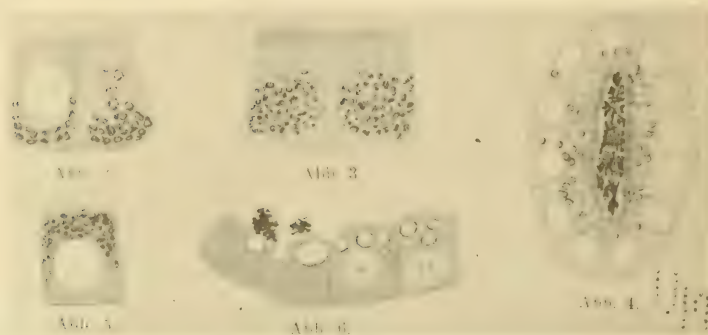
<sup>4)</sup> E. Moro, Münch. med. Wochenschr. 1912, S. 2553.

<sup>5)</sup> C. J. Rothberger, Zentralbl. f. Bakt. u. Parasitenk. **24**, 515 (1898).

<sup>6)</sup> Vl. Růžicka, Archiv f. d. ges. Physiol. **107**, 520 (1905).



**Abb. 1. Pyrrholblauvitalfärbung. (Nach Kiyono.)**  
(Vergl. S. 1289.)



**Toluidinblauvitalfärbung. (Nach Gurwitsch.)**  
(Vergl. S. 1280.)





beider Farben der Kern auch erst rein rot, später violett, was nach Rost<sup>1)</sup> auf rascheres Eindringen des Neutralrots zurückzuführen ist.

Das Eindringen des lipoidlöslichen Neutralrots in Zellen höherer Pflanzen ist zuerst von Overton<sup>2)</sup>, dann unter verschiedenen Bedingungen von Ruhland<sup>3)</sup>, an Zellen von Pflanzen und Tieren von Harvey<sup>4)</sup>, an Seeigelleiern von Fischel<sup>5)</sup>, von Loeb<sup>6)</sup>, von Warburg<sup>7)</sup> und von Runnström<sup>8)</sup> untersucht worden. Aufnahme und Vitalfärbung an Protozoen haben Nirenstein<sup>9)</sup>, Prowazek<sup>10)</sup> und Moldovan<sup>11)</sup>, an Daphnien Fischel<sup>12)</sup>, an Kaulquappen Fischel<sup>13)</sup>, Arnold<sup>14)</sup> und Höber (s. u.) geprüft. Aus Versuchen mit Neutralrot von Przesmycki<sup>15)</sup> an zahlreichen Wirbellosen sei hier die Beobachtung einer Kernfärbung *intra vitam* mit späterer Teilung an Opalinen erwähnt.

Im Gegensatz zum Methylenblau wird Neutralrot durch Bakterien nach Wolff<sup>16)</sup> nur schwierig reduziert und wirkt dabei nicht entwicklungshemmend. Auch nach Eisenberg<sup>17)</sup> wirkt der Farbstoff nur wenig, nach Römer, Gebb und Löhlein<sup>18)</sup> nicht entwicklungshemmend für Bakterien.

Die Angaben in der Literatur über die Giftigkeit des Neutralrots für Infusorien lauten verschieden. Nach Korentschewskys<sup>19)</sup> Versuchen leben Paramazien in Neutralrotlösung 1:15 000 dauernd, während die Tiere nach Tappeiner und Jodlbauer (S. 15) in Konzentrationen 1:20 000 im Sonnenlicht in wenigen Minuten, im Dunkeln nach einer Stunde tot sind. Nach den Letztgenannten sind erst etwa Verdünnungen 1:100 000 im Dunkeln ungiftig, im Lichte töten sie immer noch in wenigen Minuten ab. Die Differenzen in den Angaben sind wohl weniger auf Verwendung verschiedener Farbstoffqualitäten, als auf verschiedene Versuchsanordnung zurückzuführen. Bemerkenswert ist die starke Wirksamkeit des Neutralrots im Lichte gegenüber dem Vaccinevirus. In Prüfungen an der geimpften Kaninchencornea von Friedberger und Yamamoto<sup>20)</sup> erwiesen sich Lösungen 1:10 000 als optimal wirksam; schwächere, aber auch stärkere Konzentrationen hatten geringere Wirkung. Methylenblau, in gleicher Weise geprüft, war unwirksam, Eosin nur von geringer Wirksamkeit.

Fütterungsversuche an marinen Schnecken mit Neutralrot hat Cohnheim<sup>21)</sup> angestellt und die Ausscheidung durch Darm und Nieren verfolgt.

<sup>1)</sup> F. Rost, Archiv f. d. ges. Physiol. **137**, 378 (1911).

<sup>2)</sup> E. Overton, l. c. S. 670.

<sup>3)</sup> W. Ruhland, Jahrb. f. wissensch. Botanik **46**, 14 (1908).

<sup>4)</sup> N. E. Harvey, Journ. of exp. Zoology **10**; zit. nach Malys Jahresber. d. Tierchemie **41**, 402, 403 (1911).

<sup>5)</sup> A. Fischel, Anatom. Hefte. **11**, 468 (1899).

<sup>6)</sup> J. Loeb, Biochem. Zeitschr. **2**, 34 (1907).

<sup>7)</sup> O. Warburg, Zeitschr. f. physiol. Chemie **66**, 313 (1910).

<sup>8)</sup> J. Runnström, Arkiv för Zoologi **7**, Nr. 13 (1911).

<sup>9)</sup> E. Nirenstein, Zeitschr. f. allg. Physiol. **5**, 481 (1905).

<sup>10)</sup> S. v. Prowazek, Archiv f. Protistenkunde **18**, 240 (1910).

<sup>11)</sup> J. Moldovan, Biochem. Zeitschr. **47**, 432 (1912).

<sup>12)</sup> A. Fischel, Unters. über vitale Färbung an Süßwassertieren. Leipzig 1908, S. 6.

<sup>13)</sup> A. Fischel, Anatom. Hefte, **16**, 435 (1901).

<sup>14)</sup> J. Arnold, Sitzungsber. d. Heidelberger Akad. d. Wissensch. Math.-naturw. Kl. 1911, Abh. 14.

<sup>15)</sup> A. M. Przesmycki, Biol. Zentralbl. **17**, 321 (1897).

<sup>16)</sup> A. Wolff, v. Baumgartens Tübinger Arbeiten **3**, 294 (1902).

<sup>17)</sup> Ph. Eisenberg, l. c. S. 489.

<sup>18)</sup> Römer, Gebb u. Löhlein, l. c. S. 26.

<sup>19)</sup> W. Korentschewsky, Archiv f. experim. Pathol. u. Pharmakol. **49**, 26 (1903).

<sup>20)</sup> E. Friedberger u. J. Yamamoto, Berl. klin. Wochenschr. 1909, S. 1399.

<sup>21)</sup> O. Cohnheim, Zeitschr. f. physiol. Chemie **80**, 105 (1912).

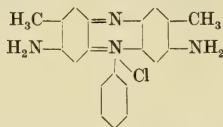
An Kaulquappen machte Höber<sup>1)</sup> derartige Versuche. In der für Froschlarven unschädlichen Farbstoffkonzentration 1:100000 färbt sich das Darmepithel innerhalb 12 Stunden, wobei seine Zellen mit roten Granulis vollgepfropft erscheinen. Die Aufnahme und Ausscheidung von Neutralrot durch die Niere des Frosches ist zuerst von Gurwitsch<sup>2)</sup>, dann von Höber<sup>3)</sup> experimentell verfolgt worden. Den Übergang in die Nickhautdrüsenzellen des Frosches hat Garmus<sup>4)</sup> beobachtet.

Für Frösche scheinen Dosen des Farbstoffes von mehreren Zentigrammen ungiftig zu sein. Dasselbe gilt nach Galeottis<sup>5)</sup> Versuchen für Salamander.

Wie beim Frosch wird auch beim Warmblüter (Kaninchen) das Neutralrot nach Gautrelet und Bernard<sup>6)</sup> als solches im Harn ausgeschieden. Dasselbe gilt nach Schläpfer<sup>7)</sup>, der den wenig giftigen Farbstoff zur Prüfung der Magenfunktion empfiehlt, für den Menschen. Bei Gaben von 45 mg in Suppe kann sich Rötung des (durch Essigsäure eventuell angesäuerten) Harns schon nach 20—25 Minuten zeigen. Das Maximum der Farbstoffausscheidung fällt normal 45—60 Minuten nach der Aufnahme.

Nach Schläpfers<sup>8)</sup> Versuchen an Kaninchen durchdringt Neutralrot bei intravenöser Anwendung den Plexus chorioideus und färbt Gehirn und Rückenmark rot. „Neurotropie“ des Farbstoffes ist schon von Ehrlich<sup>9)</sup> beobachtet worden. In geringem Maße geht das Neutralrot, wie Zaretsky<sup>10)</sup> feststellte, auch durch die Placenta und färbt manchmal die Embryonen. Zur Verfolgung der Oxydationsprozesse im Tierkörper unter verschiedenen Bedingungen verwendet Schläpfer<sup>11)</sup> Mischungen von Neutralrot und Methylenblau.

### Safranin und Trypsafröl.



Das Safranin des Handels, auch Safranin T (Tolusafranin) bezeichnet, ist gewöhnlich ein Gemisch von Phenosafranin der obenstehenden Formel und einem homologen Tolusafranin bzw. dessen Amidoderivat. Es löst sich in Wasser und Alkohol mit roter Farbe. Salzsäure färbt rotviolett, Natronlauge fällt aus dem Chlorid die Base aus. Eine alkalische Safraninlösung wird in der Siedehitze durch Glucose unter Entfärbung reduziert. Diese Eigenschaft

<sup>1)</sup> R. Höber, Archiv f. d. ges. Physiol. **86**, 203 (1901).

<sup>2)</sup> A. Gurwitsch, Archiv f. d. ges. Physiol. **91**, 71 (1902).

<sup>3)</sup> R. Höber u. A. Königsberg, Archiv f. d. ges. Physiol. **108**, 323 (1905). — R. Höber, Biochem. Zeitschr. **20**, 91 (1909).

<sup>4)</sup> A. Garmus, Zeitschr. f. Biol. **58**, 198 (1912).

<sup>5)</sup> G. Galeotti, Zeitschr. f. wissenschaftl. Mikroskopie **11**, 193 (1894).

<sup>6)</sup> J. Gautrelet et E. Bernard, Compt. rend. de la Soc. de Biol. **60**, 1095 (1906).

<sup>7)</sup> Dr. Schläpfer, Münch. med. Wochenschr. 1908, S. 1865.

<sup>8)</sup> V. Schläpfer, Zieglers Beiträge z. pathol. Anat., Suppl. **7**, 101 (1905).

<sup>9)</sup> P. Ehrlich, Therap. Monatshefte 1887, S. 88.

<sup>10)</sup> S. Zaretsky, Virchows Archiv **201**, 36 (1910).

<sup>11)</sup> V. Schläpfer, Zeitschr. f. exper. Pathol. u. Therap. **8**, 181 (1911). — Intern. Zeitschr. f. physik.-chem. Biol. **3**, 1 (1916).

findet zur qualitativen und quantitativen Zuckerbestimmung Verwendung (Hasselbalch und Lindhard<sup>1)</sup>).

Der Farbstoff löst sich nach Overton<sup>2)</sup> wenig in Fetten, leicht in Lipoiden und wird von Protagon und Cerebrin schnell und stark gespeichert. Er wird auch von lebenden Zellen [Pfeffer<sup>3)</sup>, Overton, Höber<sup>4)</sup>] aufgenommen. Seine Ausscheidung an niederen Tieren hat Cuénot<sup>5)</sup> verfolgt.

Safranin hemmt nach Simons<sup>6)</sup> die Tätigkeit der Verdauungsfermente nicht.

Es hemmt nach den Versuchen von Wolff<sup>7)</sup> und von Eisenberg<sup>8)</sup> in geringem Maße die Entwicklung von Bakterien. Ein an Bakterien stark wirksames Präparat ist früher von Behring<sup>9)</sup> geprüft worden. Neue Versuche über die Wirkung auf Bakterien haben Römer, Gebb und Löhlein<sup>10)</sup> angestellt. Nach Bokorny<sup>11)</sup> sind 0,01 proz. Safraninlösungen für niedere Wasserorganismen (Algen, Infusorien) rasch tödlich. An Paramäcien ist der Farbstoff nach Tappeiner und Jodlbauer (S. 16) im Lichte stark wirksam: Hier töten Verdünnungen 1: 200 000 in 3 Stunden ab, während im Dunkeln Verdünnungen 1: 10 000 erst nach 9 Stunden diese Wirkung haben. Wie so viele andere Farbstoffe ist auch das Safranin und seine Derivate neuerdings als trypanocides Mittel versucht worden. Nach Beobachtungen von Brieger und Krause<sup>12)</sup> wirken Safranin und das ihm chemisch nahestehende „Trypa- oder Tryposafrol“ an mit Trypanosomen infizierten Versuchstieren auch bei innerlicher Verabreichung antiparasitär. Ritz<sup>13)</sup> konnte diese Angaben nicht bestätigen und fand das „Tryparosan“ (s. d.) in seiner Wirkung dem Trypasafrol bedeutend überlegen.

Nach Ritz sind vom Trypasafrol Gaben von 0,5 g per Kilogramm Meer-schweinchen per os tödlich. Für Mäuse (20 g) Gaben von 10 mg, mit der Sonde verabreicht, toxisch. Nach Brieger und Krause besitzt das Trypasafrol abführende Wirkung. Ein verbessertes Produkt, das „Novotrypasafrol“, ist frei von dieser. Innerliche Gaben von 1 g beider Präparate sollen für Hunde und auch für den Menschen unschädlich sein.

Nach Versuchen von Cazeneuve und Lépine (S. 69) und solchen von Weyl<sup>14)</sup> an Hunden ist Safranin per os wenig schädlich. Die Tiere ertrugen Gaben bis zu 4 g täglich längere Zeit hindurch. Ab und zu zeigte sich Eiweiß

<sup>1)</sup> K. A. Hasselbalch u. J. Lindhard, *Biochem. Zeitschr.* **27**, 273 (1910). — Vgl. auch A. Schwarz, Über d. Nachweis von Gallenfarbstoff und Zucker mit Anilinfarben im Harn von Haustieren. *Vet. med. Dissert.* Stuttgart 1912.

<sup>2)</sup> E. Overton, *Jahrb. f. wissensch. Botanik* **34**, 669 (1900).

<sup>3)</sup> W. Pfeffer, *Unters. a. d. botan. Inst. zu Tübingen* **2**, 266 (1886/88).

<sup>4)</sup> R. Höber, *Archiv f. d. ges. Physiol.* **86**, 203 (1901).

<sup>5)</sup> L. Cuénot, *Arch. de Biol.* **12**, 683 (1892).

<sup>6)</sup> Fr. D. Simons, *Journ. Amer. Chem. Soc.* **19**, 744; zit. nach Malys Jahresber. d. Tierchemie **27**, 371 (1897).

<sup>7)</sup> A. Wolff, v. Baumgartens *Tübinger Arbeiten* **3**, 294 (1902).

<sup>8)</sup> Ph. Eisenberg, l. c. S. 489.

<sup>9)</sup> Dr. Behring, *Deutsche med. Wochenschr.* 1889, S. 887; *Zeitschr. f. Hyg.* **7**, 173 (1889).

<sup>10)</sup> Römer, Gebb u. Löhlein, l. c. S. 27.

<sup>11)</sup> Th. Bokorny, *Archiv f. d. ges. Physiol.* **110**, 177 (1905).

<sup>12)</sup> L. Brieger u. M. Krause, *Berl. klin. Wochenschr.* 1912, S. 60 u. 1453; 1914, S. 101. — M. Krause, *Zeitschr. f. physik. u. diät. Ther.* **23**, 231 (1919); zit. n. *Pharm. Zentr.-Halle* 1920, S. 651.

<sup>13)</sup> H. Ritz, *Berl. klin. Wochenschr.* 1913, S. 1387; 1914, S. 921. — Vgl. ferner M. Henius, *Zeitschr. f. Chemotherapie, Referate*, **2**, 1207 (1913).

<sup>14)</sup> Th. Weyl, *Zeitschr. f. Hyg.* **7**, 35 (1889).



im Harn, häufiger Durchfall. Sowohl im Harn wie im Kot wird unverändertes Safranin ausgeschieden. Subcutan und intravenös können an Hunden schon Gaben von 50 mg per Kilogramm Tier tödlich sein. Die Tiere gehen unter Erbrechen und Durchfällen an Atmungslähmung ein. Ein Meerschweinchen starb in einem Versuche von Cazeneuve und Lépine (S. 73) in wenigen Stunden nach subcutaner Injektion von 50 mg Safranin. Für Frösche ist der Farbstoff nach Garmus<sup>1)</sup> in Dosen von 20 mg tödlich.

Als Folgen chronischer Safranineinwirkung wurden von Weyl Hautausschläge, von Gräflin<sup>2)</sup> und von Vogt<sup>3)</sup> Augenschädigungen, von Leuenberger<sup>4)</sup> bei Anilinarbeitern Blasentumoren angegeben.

### Methylengrau O.

Das Methylengrau O (Neumethylengrau G), ein dem Safranin verwandter Farbstoff, ist in wiederholten 3-g-Dosen innerlich für Hunde unschädlich (Chlopin, S. 209).

### Magdalarot.

Magdalarot (Naphthylaminrosa), ein Naphthosafranin, ist nach Versuchen von Tappeiner und Jodlbauer (S. 16) an Infusorien wirksamer als die Safranine des Handels. Hunde ertragen 3-g-Dosen innerlich ohne Vergiftungserscheinungen (Chlopin, S. 199).

### Indulin und Nigrosin.

Indulin und Nigrosin sind einander nahestehende Safraninderivate wechselnder Konstitution, welche in Form spritlöslicher und durch Sulfurieren daraus gewonnener wasserlöslicher Marken in den Handel kommen. Ihre Lösungen besitzen blaue Farbe.

Nach Overton<sup>5)</sup> werden von Pflanzenzellen und Kaulquappen die spritlöslichen Präparate aufgenommen, nicht die wasserlöslichen. Letztere werden dagegen, wie andere Sulfosäuren, nach Höber und Königsberg<sup>6)</sup> und Höber und Kempner<sup>7)</sup> durch die Nierenzellen zwar aufgenommen, aber nur langsam und in geringer Menge ausgeschieden. Dreser<sup>8)</sup> gibt an, daß Frösche nach Injektion einer dunkelblauen Indulinlösung schwach rötlichen, reduzierten Farbstoff enthaltenden Harn ausscheiden. Bei subcutaner Injektion an Warmblütern (Mäusen) wird das nach Gautrelet<sup>9)</sup> sehr wenig giftige Nigrosin nach Möllendorff<sup>10)</sup> zum Teil in den Magendarmkanal ausgeschieden. Ausscheidung im Harn konnten Gautrelet und Gravellat<sup>11)</sup> an Kaninchen nicht beobachten. Während ein von Cazeneuve und Lépine (S. 90) an Hunden geprüftes wasserlösliches Indulin ungiftig war, erwies sich ein Produkt, das Santori<sup>12)</sup> in Händen hatte, an Hunden als giftig. Wurde dieses subcutan in Dezigrammdosen, per os in Grammdosen wiederholt gegeben, so gingen die Tiere nach einer Woche unter Krämpfen ein.

### Anhang: Schwefelfarbstoffe.

Von den technisch wichtigen Schwefelfarbstoffen sind Vidalschwarz, Thiocatchine und Autogenschwarz von Chlopin (S. 207, 210, 216) an Hunden geprüft worden und erwiesen sich in Grammdosen innerlich als giftig.

<sup>1)</sup> A. Garmus, Zeitschr. f. Biol. **58**, 207 (1912).

<sup>2)</sup> A. Gräflin, Zeitschr. f. Augenheilk. **10**, 193 (1903).

<sup>3)</sup> A. Vogt, Zeitschr. f. Augenheilk. **13**, 117 (1905).

<sup>4)</sup> S. G. Leuenberger, Beiträge z. klin. Chir. **80**, 267 (1912).

<sup>5)</sup> E. Overton, l. c. S. 670.

<sup>6)</sup> R. Höber u. A. Königsberg, Arch. f. d. ges. Physiol. **108**, 325 (1905).

<sup>7)</sup> R. Höber u. F. Kempner, Biochem. Zeitschr. **11**, 107 (1908).

<sup>8)</sup> H. Dreser, Zeitschr. f. Biol. **21**, 60 (1885).

<sup>9)</sup> J. Gautrelet, Compt. rend. de la Soc. de Biol. **62**, 511 (1907).

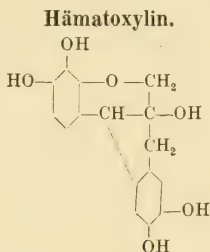
<sup>10)</sup> W. v. Möllendorff, Deutsche med. Wochenschr. 1913, S. 1631.

<sup>11)</sup> J. Gautrelet et H. Gravellat, Compt. rend. de la Soc. de Biol. **62**, 96 (1907).

<sup>12)</sup> S. Santori, l. c. S. 39.

## VII. Natürliche Farbstoffe.

Von den in der Natur sich findenden Farbstoffen kommen hier neben dem früher besprochenen Alizarin (s. d.) noch Hämatoxylin, Lackmus, Carmin und Indigo in Betracht. Das Berberin ist an anderer Stelle des Handbuches aufgeführt.



Das Hämatoxylin,  $C_{16}H_{14}O_6$ , ein Bestandteil des Blauholzes (Campecheholzes), ist das Leukoprodukt des Hämateins,  $C_{16}H_{12}O_6$ , welches durch Oxydation aus ersterem gewonnen werden kann. Das reine Hämatoxylin bildet gelbe, süßlich schmeckende Kristalle, welche sich schwer in kaltem, leicht in heißem Wasser und in Alkohol lösen. In Alkalien löst es sich unter Salzbildung mit purpurroter Farbe. Die Lösung wird an der Luft, unter Hämateinbildung, rasch blauviolett. Mit Metallsalzen entstehen „Farblacke“. Vom Brasilin, dem Farbstoff des Rotholzes (Pernambukholzes) unterscheidet es sich durch das Plus einer OH-Gruppe. Seine Konstitution entspricht wahrscheinlich der in der Formel wiedergegebenen. Das Hämatoxylin bedingt die adstringierende Wirkung des Campecheholzes bei Durchfällen. Es ist nur wenig giftig und wurde von Brandt<sup>1)</sup> als eine der ersten Substanzen zur vitalen Färbung (von Protozoen) gebraucht. Nach Tappeiner und Jodlbauer (S. 44) töten Konzentrationen 1:2000 der wässrigen Lösung Paramazien in  $\frac{1}{4}$  Stunde, 1:10000 in 4 Stunden. Nach Combemale<sup>2)</sup> wirkt reines Hämatoxylin, subcutan oder intraperitoneal injiziert, lokal reizend. Die tödliche Dose per Kilogramm Hund soll intraperitoneal 50 mg betragen. 10 mg pro Kilogramm Hund intravenös besitzen nach Garfouinkel und Gautrelet<sup>3)</sup> keine Blutdruck- und Herzwirkung. Subcutan sind nach Valenti<sup>4)</sup> 60–100 mg per Kilogramm Hund oder Kaninchen ungiftig und bewirken lediglich eine etwa nach 24 Stunden einsetzende Temperatursteigerung um  $1,0$ – $1,5^\circ$ . Als Ursache der Hyperthermie gibt Valenti gesteigerte Wärmeproduktion durch vermehrte Oxydationsprozesse an. Der Harn der Versuchshunde wird rosarot und nimmt beim Stehen an der Luft violette und blaue Färbung an. Das Hämatoxylin wird demnach zum Teil wohl unverändert im Harn ausgeschieden, zum Teil geht es in den Kot über. Im menschlichen Harn erscheint es nach Gautrelet und Gravellat<sup>5)</sup> in reduzierter Form.

<sup>1)</sup> K. Brandt, Biol. Zentralbl. **1**, 202 (1881/82).

<sup>2)</sup> Combemale, zit. nach R. Kobert, Lehrb. d. Intoxikationen. 2. Aufl. Stuttgart 1906, **2**, 653.

<sup>3)</sup> J. G. Garfouinkel et J. Gautrelet, Compt. rend. de l'Acad. des Sc. **157**, 1466 (1913).

<sup>4)</sup> A. Valenti, Arch. di farmacol. speriment. e scienza aff. **14**, 542 (1913); zit. nach Therap. Monatshefte **27**, 309 (1913).

<sup>5)</sup> J. Gautrelet et H. Gravellat, Compt. rend. de la Soc. de Biol. **61**, 134 (1906).

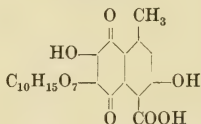
Von Lepetit<sup>1)</sup> wurde ein Kondensationsprodukt von Hämatoxylin und Formaldehyd dargestellt, welches unter dem Namen Almatein in den Handel kommt, ungiftig sein soll und als äußerliches und innerliches Desinfiziens Verwendung findet.

### Lackmus.

Durch Behandeln verschiedener mariner Flechten (Roccella- und Lecanoraarten) mit kohlensauren Alkalien wird Lackmus gewonnen. Lackmus enthält neben anorganischen Beimengungen (Gips, Kreide) verschiedene organische Farbstoffe. Unter diesen wird das alkoholunlösliche, in Wasser mit violetter Farbe lösliche Azolitmin durch Alkalien unter Salzbildung blau, durch Säuren mehr rot gefärbt, ist also der Hauptträger der Reaktionen des Lackmus. Die Lackmusfarbstoffe stehen chemisch dem aus denselben Flechten gewonnenen Orcin (Methylresorcin) nahe. Unter Lackmoid versteht man ein dem Lackmus in seinem Verhalten ähnliches Produkt, das durch Erhitzen von Resorcin mit Natriumnitrit entsteht. Pharmakologisch besitzt Lackmus lediglich Bedeutung als Indicator.

Von Bakteriologen wurde Lackmus als einer der ersten Farbstoffe zu Nährböden zugesetzt, zum Teil, um saure Reaktion des Substrates [Buchner<sup>2)</sup>], zum Teil, um reduzierende Wirkung der Bakterien [Behring<sup>3)</sup>] zu erkennen. An Protozoen prüften Engelmann<sup>4)</sup>, später Greenwood und Saunders<sup>5)</sup> den Farbstoff. Sie fanden Rotfärbung der aufgenommenen blauen Lackmuskörnchen an bestimmten Stellen der Tiere und schlossen daraus auf saure Reaktion. Weiterhin wurde vermittelst des Farbstoffes namentlich die Reaktion von Geweben, von Sekreten und Exkreten festgestellt. Erwähnt seien die Untersuchungen an niederen Tieren von Kowalewsky<sup>6)</sup>, Cuénot<sup>7)</sup>, Biedermann<sup>8)</sup>, Cohnheim<sup>9)</sup>; an höheren Tieren von Du Bois-Reymond, Heidenhain, Kowalewsky, Röhm ann<sup>10)</sup>. Irgendwelche spezifisch giftigen Eigenschaften scheinen in diesen Versuchen am Lackmus nicht beobachtet worden zu sein.

### Carmin.



Chemie. Die Droge Cochenille (Coccionella) besteht aus den getrockneten Weibchen der in Mexiko heimischen Cochenilleblattlaus. Aus dem Saft der Tiere wird der wegen Echtheit und Schönheit seiner Färbung auch heute noch geschätzte Carmin gewonnen. Der färbende Bestandteil desselben, die Carminsäure ( $C_{22}H_{22}O_{13}$ ), besitzt in ihrem Molekül, entsprechend der oben wiedergegebenen Formel, einen Naphthochinonkomplex, ist aber in dem Rest  $C_{10}H_{15}O_7$  noch nicht in ihrer Konstitution aufgeklärt. Der Carmin des Handels ist ein eiweiß- und kalkhaltiger Tonerdelack der Carminsäure. Zur Injektion im Tierversuch dienen Natroncarmin und Lithiumcarmin. Natroncarmin ist als lösliches Pulver im Handel zu haben (Grübler). Lithiumcarmin wird durch Erwärmen von „rotem Carmin“ (Carmin. rubrum, erhalten durch Säure-

<sup>1)</sup> Lepetit, zit. nach E. Mercks Jahresbericht **19**, 17 (1905); **22**, 127 (1908).

<sup>2)</sup> H. Buchner, Archiv f. Hyg. **3**, 361 (1885).

<sup>3)</sup> Dr. Behring, Zeitschr. f. Hyg. **7**, 177 (1889).

<sup>4)</sup> Th. W. Engelmann, Hermanns Handb. d. Physiologie. Leipzig 1879, Bd. I, 349.

<sup>5)</sup> M. Greenwood, Journ. of Physiol. **8**, 263 (1887); **16**, 441 (1894).

<sup>6)</sup> A. Kowalewsky, Biol. Centralbl. **9**, 33 (1889).

<sup>7)</sup> L. Cuénot, Arch. de Biol. **12**, 683 (1892); **14**, 294 (1896).

<sup>8)</sup> W. Biedermann, Archiv f. d. ges. Physiol. **72**, 141 (1898); **73**, 219 (1898).

<sup>9)</sup> O. Cohnheim, Zeitschr. f. physiol. Chemie **80**, 103 (1912).

<sup>10)</sup> F. Röhm ann, Arch. f. d. ges. Physiol. **50**, 84 (1891). — Vgl. dazu A. Heffter, Archiv f. experim. Pathol. u. Pharmacol. **31**, 226 (1893).



fällung der in Ammoniak gelösten Handelsware) mit Lithiumkarbonatlösung gewonnen. Das von früheren Autoren zur intravitale Injektion gebrauchte Ammoniakcarmin ist unzweckmäßig, da es Krämpfe der Versuchstiere hervorruft.

Carmin wird im Tierkörper, im Gegensatz zum Indigo, nicht reduziert und scheint auch oxydativ nicht verändert zu werden. Es kann darum seine Aufnahme, Verteilung und Ausscheidung sehr genau verfolgt werden und gehört der Farbstoff auch heute noch zu den besten vitalen Farbstoffen.

**Aufnahme und Wirkung.** Wie mit den meisten Farbstoffen färbt sich auch mit Carmin totes Zellmaterial diffus. Lebende Zellen nehmen Carmin, entsprechend seinem Charakter als lipoidunlöslichem Säurefarbstoff, durchaus nicht alle auf. An Pflanzen versuchten sowohl Hartig<sup>1)</sup> wie Pfeffer<sup>2)</sup>, an Kaulquappen Gerlach<sup>3)</sup> vergeblich vitale Färbung mit Carmin zu erzielen. Auch Overton<sup>4)</sup> konnte in seinen ausgedehnten Versuchen an Pflanzen (namentlich Wurzelhaaren von *Hydrocharis morsus ranae*) und Tieren (Kaulquappen, Fischen), wie für Indigocarmin und andere Säurefarbstoffe, für die carminsauren Salze keine Aufnahme von der äußeren Oberfläche aus beim Einbringen der Objekte in die Farblösungen feststellen. Nach Versuchen von Chrzonszczewsky<sup>5)</sup> an Hunden und Katzen soll Farbstoff beim Einsetzen der Tiere in ein Bad von Ammoniakcarmin von der Körperoberfläche aus resorbiert werden. Beim Aufpinseln alkoholischer Carminlösung konnte dagegen Traube-Mengarini<sup>6)</sup> keine Resorption am Warmblüter beobachten. Trotz dieser schlechten Permeabilität vieler Gewebe für die Carminsalze sind vitale Färbungen mit denselben schon lange bekannt. Nicht hierher gehören die Versuche von Ehrenberg<sup>7)</sup> und auch von Dujardin<sup>8)</sup> über Aufnahme von Carmin in Körnchenform durch Infusorien, von de Bary<sup>9)</sup> durch Schleimpilze. Zweifelhaft ist nach Pfeffer<sup>10)</sup> die von Osborne (1856) beschriebene Gewebefärbung an Weizen, den er in Carminlösung wachsen ließ. Die erste Vitalfärbung mit Carmin ist im Jahre 1864 Chrzonszczewsky<sup>11)</sup> gelungen, welcher den Farbstoff Warmblütern intravenös injizierte und dabei Nierenfärbung erhielt.

Die von verschiedenen späteren Autoren im Tierversuch gebrauchten Carminmengen sind mehr oder weniger unbestimmt. Grützner<sup>12)</sup> stellte seine Versuchslösungen durch Kochen von 4 g Carmin mit 2 g Soda auf 100 ccm Wasser her. Das Filtrat bewirkte beim Warmblüter und beim Frosch intravenös Zirkulationsstörungen, welche wohl mechanisch durch zu rasche Injektion der starken Lösung bedingt waren. Auch Sobieranski<sup>13)</sup> beobachtete an Kaninchen nach Infusion von 20—25 ccm, an Hunden von 30—50 ccm „ge-

<sup>1)</sup> Th. Hartig, Botan. Ztg. 1853, S. 314.

<sup>2)</sup> W. Pfeffer, l. c. S. 269.

<sup>3)</sup> J. Gerlach, Wiss. Mitteil. d. phys.-med. Soc. Erlangen 1858, S. 5.

<sup>4)</sup> E. Overton, l. c. S. 671.

<sup>5)</sup> N. Chrzonszczewsky, Berl. klin. Wochenschr. 1870, S. 378.

<sup>6)</sup> M. Traube-Mengarini, Archiv f. (Anat. u.) Physiol. 1892, Suppl., S. 5.

<sup>7)</sup> Chr. G. Ehrenberg, Die Infusionstierchen. Leipzig 1838.

<sup>8)</sup> F. Dujardin, Histoire naturelle des Infusoires. Paris 1841.

<sup>9)</sup> E. de Bary, Vgl. Morphologie u. Biologie d. Pilze, Mycetozen und Bakterien. Leipzig 1884. S. 487.

<sup>10)</sup> W. Pfeffer, l. c. S. 270, Anm. 2.

<sup>11)</sup> N. Chrzonszczewsky, Zentralbl. f. med. Wissensch. 1864, S. 116; Virchows Archiv **31**, 153 (1864).

<sup>12)</sup> P. Grützner, Archiv f. d. ges. Physiol. **24**, 459 (1881).

<sup>13)</sup> W. v. Sobieranski, Archiv f. experim. Pathol. u. Pharmacol. **35**, 152 (1895).

sättigter“ Lösung von Natroncarmin mit einer Schnelligkeit von 10 cm in 5—10 Minuten Sinken des Blutdruckes und Verlangsamung der Zirkulationsgeschwindigkeit. Doch erholten sich die Tiere bei dieser vorsichtigen Anwendung des Farbstoffes wieder. Basler<sup>1)</sup> gebrauchte Natroncarmin in 0,1proz., 1,0proz. und halbgesättigter Lösung. Aschoff und Kiyono<sup>2)</sup> verwandten, nach dem Vorgang von Ribbert<sup>3)</sup>, Lithioncarmin, hergestellt durch Lösen von 5% Carmin. rubrum opt. Grübler in gesättigter Lithiumcarbonatlösung. Sie injizierten Kaninchen und Hühnern an 6—8 aufeinanderfolgenden Tagen je 4—8 cm jeweils frisch filtrierter Lösung intravenös. Bei Injektion größerer Dosen können die Tiere im Verlauf von 1—2 Stunden unter Krämpfen zugrunde gehen. Bei intraperitonealer Injektion wurde der Farbstoff rasch resorbiert, sehr langsam hingegen bei subcutaner. Nach der Injektion waren die Tiere etwas matt, erholten sich jedoch gewöhnlich bald wieder. Einige Minuten nach der intravenösen Injektion erschien im Versuch am Kaninchen die sichtbare Schleimhaut des ganzen Körpers gerötet und auch der Harn war schon mehr oder weniger rötlich geworden. Die Haut färbte sich zunehmend immer intensiver. Die größte Menge des injizierten Carmins verläßt den Körper schnell wieder durch die Nieren, und nur ein kleiner Teil bleibt zurück und lagert sich in bestimmten Gewebszellen ab. Die in dieser Weise vital gefärbten Tiere können ziemlich lange am Leben bleiben. Immerhin ist das Wohlbefinden derselben mehr oder weniger beeinträchtigt. Es ist mit Aschoff, Goldmann u. a. anzunehmen, daß durch die Aufspeicherung vitaler Farbstoffe in den Zellen gewisse Affinitäten der Plasmaelemente abgesättigt werden, so daß ihre normalen Funktionen gestört sind. Charakteristische Giftwirkungen kommen der Carminsäure und ihren Salzen nach der vorliegenden Literatur nicht zu.

Verteilung. Die Verteilung des Carmins im Tierkörper unter Verwendung von Lithioncarmin ist namentlich von Ribbert und neuerdings von Aschoff und Kiyono untersucht worden. Sie gestaltet sich nach der Darstellung dieser Autoren für den Warmblüter in folgender Weise:

Sowohl nach intravenöser und intraperitonealer wie nach subcutaner Injektion findet sich Carmin nicht nur in der Niere, sondern auch, mit fast alleiniger Ausnahme des Zentralnervensystems, in den andern Organen des Körpers, welche anfänglich mehr oder weniger diffus gefärbt erscheinen, später körnige intrazelluläre Einlagerungen erkennen lassen. Der Farbstoff speichert sich regelmäßig in bestimmten Zellarten. Dabei zeigen sich Granula schon sehr früh: 2—3 Stunden nach der ersten Farbinjektion sind sie in den Kupferschen Sternzellen der Leber und den Reticuloendothelien der blutbildenden Organe (Milz, Lymphdrüsen, Knochenmark) zu finden, während sie in den Leberzellen erst nach 2—3maliger Injektion, in den Parenchymzellen der Nebennierenrinde noch später auftreten.

Die Niere, auf deren Verhalten bei der Besprechung der Ausscheidung näher eingegangen wird, scheidet Carmin sehr lebhaft aus und ihre Zellen scheinen nach Lindemann<sup>4)</sup> bei allen Tieren in besonderem Maße befähigt zu sein, Farbstoffe aufzunehmen. Die Leber färbt sich nach der intravitalen Injektion der Versuchstiere rot, und in den Kupferschen Sternzellen und den Leberzellen sieht man typische Carminspeicherung. Trotzdem tritt der Farb-

<sup>1)</sup> A. Basler, Archiv f. d. ges. Physiol. **112**, 220 (1906).

<sup>2)</sup> K. Kiyono, Die vitale Carminspeicherung. Jena 1914.

<sup>3)</sup> H. Ribbert, Zeitschr. f. allg. Physiol. **4**, 201 (1904) und ältere Arbeiten.

<sup>4)</sup> W. Lindemann, Ergebnisse d. Physiol. **14**, 622 (1914).

stoff, im Gegensatz zum Indigocarmin, nicht in die Gallencapillaren über. Man findet ihn darum auch nicht im Lumen der Gallengänge und die Galle ist niemals rot gefärbt. Die in den Leberzellen abgelagerten Carmingranula sind eckig und größer als die meist äußerst feinen Körnchen der Niere. In der Nebenniere zeigen sich Granula in den Capillarendothelien und den Parenchymzellen der Rinde; die Parenchymzellen des Markes bleiben verschont. Niere, Leber und Nebennierenrinde sind die einzigen Organe, in welchen sich Carmin in den Epithelien findet. In allen anderen Organen, in den Speicheldrüsen, Brustdrüsen, den Lungen, dem Pankreas, den Schleimhautdrüsen, Schweiß- und Talgdrüsen, Hoden usw. bleiben sie ungefärbt. In den Ovarialfollikeln sieht man manchmal Carminablagerung. Carmin findet sich auch nicht in den Muskelfasern: Weder im Herz- noch im Skelettmuskel noch in der glatten Muskulatur lassen sich rote Granula auffinden. Wie erwähnt, bleibt im Zentralnervensystem die Hirn- und Rückenmarkssubstanz vollkommen weiß, während sich der Plexus chorioideus und die Hirnhäute rot färben. Rotfärbung der Cerebrospinalflüssigkeit findet nicht statt. Carmingranula finden sich aber in der Hypophyse. Die vitale Carminfärbung des Auges ist von Rados<sup>1)</sup> untersucht worden.

Besonders bemerkenswert ist das Verhalten des Bindegewebes im Interstitium der verschiedenen Organe. Zwischen seinen Fasern zerstreut sieht man, durch ihre leuchtend rote Farbe hervortretende, spindelige, zackige, sternförmige oder auch rundliche Zellen, deren oft äußerst zarte Ausläufer bis in ihre Enden mit feinsten roten Körnchen versehen sind. Größere Partikel liegen dagegen in der Mitte des Zelleibes. Diese Carmin wie auch andere saure Vitalfarben (Trypanblau, Pyrrolblau) aufnehmenden Zellen sind Wanderzellen. Sie entsprechen den „Klasmatozyten“ Ranviers, den „typischen Adventitiazellen“ Marchands, den „Pyrrolzellen“ oder „histiogenen Wanderzellen“ Goldmanns und werden von Aschoff „Histiocyten“ genannt. Sie finden sich besonders zahlreich im Netz und zeichnen sich vor den anderen wandernden Elementen des Bindegewebes, den Mastzellen, Plasmazellen, Lymphocyten und polynukleären Leukocyten, dadurch aus, daß sie allein die sauren vitalen Farbstoffe speichern. Wenig färben sich die Hauptvertreter der fixen Bindegewebszellen, namentlich die Fibroblasten und Fettzellen. In Tafel II Abb. 1 ist, dem Buche von Kiyono entnommen, ein ausgebreitetes Stück Netz einer Ratte abgebildet, welche eine vitale Pyrrolblauinjektion erhalten hatte. Die zahlreichen, blaue Granula enthaltenden Zellen, sind Histiocyten (Hst.). Durch Doppelfärbung mit Neutralrot treten dann vor allem die Mastzellen (Mst.) hervor; neben Fibroblasten (Fbl.) und Lymphocyten (Lmz.). A in der Abbildung ist ein Blutgefäß mit Endothelzellen. Überall da, wo sich Bindegewebe im Tierkörper findet, in den Interstitien der drüsigen Organe, im Herzen, im quergestreiften Muskel, in den Schleimhäuten und der äußeren Körperhaut, sind die Histiocyten mit ihren gefärbten Granulis zu finden. In den Endothelien der Blutgefäße wird im allgemeinen kein Carmin abgelagert. Ungefärbt bleiben, von den Histiocyten abgesehen, auch die Elemente des Blutes.

Die Lymphdrüsen nehmen auffallend rasch Carmin auf. 2 Stunden nach der Injektion kann die Marksubstanz schon deutlich rotgefärbt, die Rinde noch farblos sein. Die Intensität der Färbung nimmt weiterhin zu, so daß die mittleren Drüsenabschnitte nach mehrmaliger Injektion tief dunkelrot erscheinen. Auch dann sind die peripheren Abschnitte größtenteils ungefärbt,

<sup>1)</sup> A. Rados, Archiv f. Ophthalmol. 85, 381 (1913).



die Follikel völlig frei von Carmin. Mikroskopisch sieht man in erster Linie die Endothelien gefärbt, welche die Lymphbahnen auskleiden. Die Thymus scheint nicht regelmäßig Carmin aufzunehmen, hingegen ist das Knochenmark an der Farbstoffspeicherung in hohem Maße beteiligt. Es erscheint makroskopisch mehr oder weniger rot, besonders intensiv aber bei jungen Tieren an der Grenze des Knochenwachstums, also an der Epiphysenlinie. Hier hebt sich z. B. an den Rippen der dunklere Knochen vom Knorpel sehr deutlich ab.

**Ausscheidung.** Carmin ist, ebenso wie Indigocarmin, wohl an Vertretern sämtlicher Tierklassen geprüft worden, um die Ausscheidungswege des Organismus zu verfolgen. Von Versuchen an niederen Tieren seien hier außer den früher erwähnten noch diejenigen von Greenwood und Saunders<sup>1)</sup> an Protozoen, von Kükenenthal<sup>2)</sup> und von Metelnikoff<sup>3)</sup> an Würmern, von Kowalewsky<sup>4)</sup>, Cuénot<sup>5)</sup> und Emeljanenko<sup>6)</sup> an Muscheln, Schnecken, Krebsen, Insekten u. a. m. genannt.

Am Frosch sind zuerst, wie mit Indigocarmin, so auch mit Carmin in Form des Ammoniakcarmins Versuche von Nußbaum<sup>7)</sup> angestellt worden. Nach diesem Autor ist das Verhalten des Carmins von dem des Indigo verschieden. Letzterer findet sich in den Tubulis contortis und zwar auch nach Abbindung der Nierenarterie. Carmin dagegen in den Glomerulis, durch die es ausgeschieden wird. Nach Abbindung der Arterie findet die Ausscheidung nicht mehr statt. Weitere Versuche an Fröschen haben Schmidt<sup>8)</sup> und zuletzt Basler<sup>9)</sup> angestellt. Letzterer fand, wie Nußbaum, Rotfärbung der Glomeruli, nie dagegen Farbstoff im Kapselraum abgelagert. Die Färbung der Glomeruli erfolgte schon bald nach der intravenösen Injektion der Farblösung. Auch der Harn wurde bald rot, während Färbung der Epithelien der Tubuli contorti erst später eintrat. Eine gewisse Menge des Farbstoffes gelangt in der Froschniere durch den Glomerulus zur Ausscheidung, während ein anderer Teil, wie schon Schmidt einwandsfrei nachgewiesen hat, durch die Epithelien sezerniert wird. In Übereinstimmung mit Grützner<sup>10)</sup> hält jedoch auch Basler die Ausscheidung durch den Glomerulus für eine pathologische, bedingt durch Farbstoffschädigung der Glomeruli. Für physiologisch erachtet er allein die Ausscheidung durch die Epithelien der Tubuli contorti.

Auch für den Warmblüter wird schon von v. Wittich<sup>11)</sup>, Heidenhain<sup>12)</sup>, Grützner und Sobieranski<sup>13)</sup> angenommen, daß der Farbstoff durch die Glomeruli durchtritt. Außerdem findet nach Ribbert<sup>14)</sup>, Schmidt und Basler, wie beim Indigo, auch Sekretion in den Nierenepithelien statt. Diese

<sup>1)</sup> M. Greenwood and E. R. Saunders, Journ. of Physiol. **16**, 441 (1894).

<sup>2)</sup> W. Kükenenthal, Biol. Centralbl. **8**, 80 (1888/89).

<sup>3)</sup> S. J. Metelnikoff, Mitteil. a. d. zool. Stat. zu Neapel **13**, 440 (1899).

<sup>4)</sup> A. Kowalewsky, Biol. Centralbl. **9**, 33 (1889).

<sup>5)</sup> L. Cuénot, Arch. de Biol. **12**, 683 (1892); **13**, 245 (1893); **14**, 294 (1896); **15**, 79 (1898); **16**, 49 (1900).

<sup>6)</sup> P. Emeljanenko, Zeitschr. f. Biol. **53**, 232 (1910); **58**, 81 (1912).

<sup>7)</sup> M. Nußbaum, Archiv f. d. ges. Physiol. **17**, 580 (1878).

<sup>8)</sup> A. Schmidt, Archiv f. d. ges. Physiol. **48**, 34 (1891).

<sup>9)</sup> A. Basler, Archiv f. d. ges. Physiol. **112**, 222 (1906).

<sup>10)</sup> P. Grützner, Archiv f. d. ges. Physiol. **24**, 459 (1881).

<sup>11)</sup> v. Wittich, Archiv f. mikr. Anat. **11**, 75 (1875).

<sup>12)</sup> R. Heidenhain, Hermanns Handbuch der Physiol. **5**, 350. Leipzig 1883.

<sup>13)</sup> W. v. Sobieranski, Archiv f. experim. Pathol. u. Pharmakol. **35**, 152 (1895).

<sup>14)</sup> H. Ribbert, Unters. über d. normale u. pathol. Physiol. d. Niere. Bibliotheca med. C. H. 4. Kassel 1896.

Ergebnisse wurden durch die neuen Untersuchungen von Aschoff und Suzuki<sup>1)</sup> in Versuchen an Meerschweinchen, Kaninchen, Ratten, Mäusen, Igel, Katzen und Tauben bestätigt. Aus der umfangreichen Arbeit, in welcher zugleich der Ausscheidungsmechanismus des Carmins genauer als bisher analysiert wurde, sei hier folgendes wiedergegeben:

Schon 5—15 Minuten nach intravenöser Injektion kleiner Carmindosen beim Warmblüter ist der Harn gefärbt. Während sich hierbei noch keine Carmingranulafärbung in den Epithelien der Hauptstücke (Tubuli contorti) findet, zeigen sich körnige Farbstoffzylinder in den Sammelröhren. Die Ausscheidung des Farbstoffes erfolgt aber sicherlich in gelöster Form, nicht wie Gurwitsch<sup>2)</sup> für den Frosch und Höber<sup>3)</sup> und Ribbert auch für den Warmblüter annehmen, in granulärer Form. Die Carminausscheidung durch den Harn verläuft sehr rasch: Nach einer Stunde ist der sezernierte Harn dunkelrot. Bildung von Farbstoffzylindern zeigt sich lediglich innerhalb der ersten Stunden, kaum mehr nach  $\frac{1}{2}$ —1 Tag. Zur Zeit der stärksten Farbstoffausscheidung ist das sezernierende Epithel erst wenig gefärbt. Die Intensität der Färbung nimmt bis 24 und 48 Stunden zu. Der Färbungsprozeß in der Niere verläuft demnach viel langsamer als die Ausscheidung, und die Speicherung des Farbstoffes im Epithel der Hauptstücke wird offenbar erst dann intensiv, wenn der Farbstofflösungsstrom eine gewisse Langsamkeit erreicht hat. Die Sekretion des Farbstoffes findet in erster Linie, gemäß der Heidenhainschen Anschauung, im Epithel der Hauptstücke statt. Der Bürstensaum des Epithels wirkt dabei als Dialysator, an dem der Farbstoff in unregelmäßigen Körnern hängen bleibt. Daneben wird er aber, und zwar in besonders verdünnter Lösung, im Glomerulus ausgeschieden. In der Glomeruluskapsel finden sich darum meist keine Carminniederschläge, aber sie können sich bei hohen Carmindosen auch hier zeigen. Die Eindickung der Farbstofflösung erfolgt in den Schleifen und den Schaltstücken, wobei Farbstoffzylinder gebildet werden. An den Epithelien zeigen sich hier fädige Carminniederschläge. Unrichtig ist die Ansicht von Sobieranski, daß Rückresorption von Farbstoff schon im Epithel der Tubuli contorti stattfindet. Die Farblösung dürfte da die Epithelien in der Richtung von den Capillaren nach dem Lumen der Harnkanälchen zu durchwandern.

Neben der Sekretion des Farbstoffes in der Niere findet in den Epithelien dessen Speicherung statt: Als feine Sekretionsgranulierung während der Sekretion in den Epithelien der Hauptstücke; hingegen später in den Schaltstücken als gröbere Resorptionsgranulierung. Zu erwähnen ist, daß, wie schon Sobieranski beobachtete, bei gesteigerter Diurese (Coffein) verminderte Färbung der Nierenepithelien zu sehen ist, eine Tatsache, welche sich nach Aschoff und Suzuki einfach aus der Steigerung der Geschwindigkeit des Sekretionsstromes erklärt. Es dauert dann länger, bis das Optimum der Durchströmung für die Speicherung erreicht ist. Erwähnt sei, daß auch Verlangsamung der Sekretion durch Blutdrucksenkung zu verlangsamter Speicherung führt. Die Wiederausscheidung des in Granulis in den Zellen der Epithelien abgelagerten Farbstoffes erfolgt sehr langsam. Noch ein Monat nach der Injektion ist Farbstoff im Körper gesehen worden. Zum Teil dürfte derselbe durch Ausspülung aus den Zellen entfernt werden, aber dies nur nebenher: Die Hauptmenge der Granula häuft sich in der Nähe der Zellkerne in einer

<sup>1)</sup> T. Suzuki, Zur Morphologie der Nierensekretion. Jena 1912.

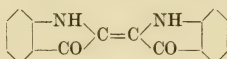
<sup>2)</sup> A. Gurwitsch, Archiv f. d. ges. Physiol. **91**, 71 (1902).

<sup>3)</sup> R. Höber u. A. Königsberg, Archiv f. d. ges. Physiol. **108**, 323 (1905).

Art Vakuole zusammen und aus dieser findet Entleerung gegen das Lumen des Kanälchens zu statt, ein Vorgang, wie ihn schon Gurwitsch, dann Höber und Königsberg an der Froschniere (vgl. Toluidinblau) beobachtet haben und überhaupt als normalen Ausscheidungsmodus der Farbstoffe betrachten.

Durch die Galle wird, wie erwähnt, Carmin, trotzdem sich der Farbstoff reichlich in der Leber ansammelt, nach den Beobachtungen von Aschoff und Kiyono in Übereinstimmung mit den Angaben von Nußbaum, Ribbert, Basler u. a. nicht ausgeschieden. Auch Übertritt in den Speichel<sup>1)</sup>, Liquor cerebrospinalis und andere Sekrete, kommt wohl nur unter abnormen Versuchsbedingungen zustande. Ein Teil des subcutan injizierten Farbstoffes wird nach v. Möllendorffs<sup>2)</sup> Versuchen an Mäusen in den Magendarmkanal ausgeschieden.

### Indigo und Indigocarmin.



Der natürliche Indigo (Indigblau) wird aus einem, in vielen Pflanzen (Indigoferaarten, *Isatis tinctoria*, *Polygonum tinct.*) enthaltenen Glykosid, dem pflanzlichen Indican ( $C_{26}H_{31}NO_{17}$ ), gewonnen. Durch Gärung entsteht aus diesem Glucose und Indoxyl. Oxydation liefert das Indigblau. Verschieden von obigem Glykosid ist das bei der Eiweißfäulnis sich bildende, im Harn vorkommende animalische Indican (Indoxylschwefelsäure bzw. Indoxylglykuronsäure), das aus dem Indigblau durch gelinde Oxydation entsteht. Der reine Indigo,  $C_{16}H_{10}N_2O_2$ , besitzt nach A. Baeyer die obenstehende Formel und kann heute auf verschiedenem Wege synthetisch dargestellt werden. Er fand früher ausgedehnte medizinische Verwendung und wird nach Kobert<sup>3)</sup> heute noch ab und zu teelöffelweise gegen Amenorrhöe verabreicht. Das Indigblau ist in Wasser und Alkohol unlöslich und wird, innerlich gegeben, nach Versuchen von Niggeler<sup>4)</sup> quantitativ im Kot ausgeschieden. Gleichfalls in Wasser unlöslich, aber in Alkalien löslich ist das Reduktionsprodukt des Indigblaus, das Indigweiß,  $C_{16}H_{12}N_2O_2$ . In dieses könnte der Indigo im Organismus unter Umständen übergehen und so resorbiert werden. Indigo soll in Berührung mit Schleimhäuten (Auge, Darm) lokal reizend wirken (Kobert).

Durch Behandeln mit Schwefelsäure wird Indigo in lösliche Form übergeführt. Unter Indigocarmin (Indigotine) versteht man das in Wasser mit blauer Farbe sich lösende indigodisulfosaure Natrium,  $C_{16}H_8N_2O_2(SO_3Na)_2$ . Daneben kommt auch das tetrasulfosaure Salz in den Handel. Letzteres verhält sich in seinen Färbungen im Tierkörper nach Schreiber<sup>5)</sup> von ersterem verschieden. Die typischen Färbungen nach Heidenhain u. a. kommen nur durch das disulfosaure Salz zustande. Indigocarmin ist für den Tierkörper in reiner Form, wie spezielle Versuche von Santori<sup>6)</sup> unter Anwendung großer Dosen am Hunde ergeben haben, sowohl per os wie subcutan praktisch ungiftig und wurde von Physiologen vielfach zum Studium der Drüsenfunktionen verwandt. Es sei hier bemerkt, daß Indigocarmin leicht

<sup>1)</sup> Vgl. P. Grützner, l. c. S. 459.

<sup>2)</sup> W. v. Möllendorff, Deutsche med. Wochenschr. 1913, S. 1631.

<sup>3)</sup> R. Kobert, Lehrb. d. Intoxikationen. 2. Aufl. Stuttgart 1906, Bd. 2, S. 650.

<sup>4)</sup> R. Niggeler, Archiv f. experim. Pathol. u. Pharmakol. 3, 75 (1875).

<sup>5)</sup> L. Schreiber, Arch. f. Ophthalmol. 58, 347 (1904).

<sup>6)</sup> S. Santori, Moleschotts Unters. z. Naturlehre 15, 39 (1895).



reduziert wird, z. B. durch Erwärmen mit Traubenzucker in alkalischer Lösung, eine Eigenschaft, welche zum Zuckernachweis [Mulder<sup>1)</sup>] Verwendung fand. Indigocarmin löst sich nicht in absolutem Alkohol und dieser kann darum zur Fixierung beim Studium der Verteilung im Tierkörper dienen. Indigocarmin ist nach Overton<sup>2)</sup> sowohl in erwärmtem Olivenöl wie in einer gesättigten Lösung von Cholesterin in Olivenöl unlöslich. Es ist ebenso unlöslich in Benzol und in Benzol-Lecithin. Es wird ferner weder von Protogon noch von Cerebrin gespeichert. Parallel dieser Lipoidunlöslichkeit fand Overton, in Übereinstimmung mit Pfeffer<sup>3)</sup>, daß auch lebende Pflanzen und Tierzellen und zwar solche der äußeren Oberfläche (beim Einsetzen der Objekte in die Farblösungen) Indigocarmin, wie auch andere Sulfosäureverbindungen, nicht aufnehmen.

Indigocarmin ist in 1proz. Lösung ohne schädliche Wirkung für Bakterien (Eisenberg)<sup>4)</sup>. Paramazien starben dagegen in Versuchen von Tappeiner und Jodlbauer (S. 43) im Verlauf eines Tages noch in Verdünnungen des Farbstoffes 1:1000 und darunter. Vielleicht war das geprüfte Produkt chemisch nicht ganz rein. Aufnahme von unlöslichem Indigoblau in Körnchenform durch Protozoen, Schleimpilze usw. ist wie für Carmin (s. d.) durch Versuche von Ehrenberg, de Bary u. a. schon lange bekannt. Mit löslichem Indigocarmin, hauptsächlich um die Ausscheidungswege des Organismus zu verfolgen, sind an niederen Tieren Versuche von Schindler<sup>5)</sup>, Solger<sup>6)</sup>, Kowalewsky<sup>7)</sup>, Cuénot<sup>8)</sup>, Metalnikoff<sup>9)</sup>, Emeljanenko<sup>10)</sup> und Cohnheim<sup>11)</sup> angestellt worden, wobei sich überall Permeabilität und Speicherungsfähigkeit der Nierenzellen für den Farbstoff ergab.

An Fröschen hat zuerst Nußbaum<sup>12)</sup> das Verhalten des Farbstoffes und seine Ausscheidung im Anschluß an die Untersuchungen von Heidenhain (s. u.) studiert. Der Farbstoff wurde bei Injektion in die Abdominalvene zum Teil durch die Niere, zum Teil durch die Leber (Galle) ausgeschieden. Auch nach Abbildung der Nierenarterie erfolgte Ausscheidung des Farbstoffes in die Tubuli contorti. Dieses Ergebnis kann nicht zugunsten der Heidenhainschen Theorie verwertet werden, da die Gefäßabbindung in diesen Versuchen, wie später Beddard<sup>13)</sup> zeigte, keine vollständige war. Bei vollständiger Arterienligatur stockt jegliche Nierensekretion. Weitere Untersuchungen über das Verhalten von Indigocarmin am Frosche rühren von Dreser<sup>14)</sup>, Gurwitsch<sup>15)</sup>, Höber und seinen Mitarbeitern<sup>16)</sup> und von Basler<sup>16)</sup> her. Indigocarmin wird vom Frosche, bei innerlicher und bei subcutaner Anwendung in gleicher Weise wie bei intravenöser Einverleibung, durch Harn und Galle ausgeschieden und

<sup>1)</sup> Neubauer u. Vogel, Analyse des Harns. 10. Aufl. Wiesbaden 1898. S. 107.

<sup>2)</sup> E. Overton, l. c. S. 678.

<sup>3)</sup> W. Pfeffer, l. c. S. 270.

<sup>4)</sup> Ph. Eisenberg, l. c. S. 491.

<sup>5)</sup> E. Schindler, Zeitschr. f. wissensch. Zool. **30**, 587 (1878).

<sup>6)</sup> B. Solger, Zool. Anzeiger **4**, 379 (1881).

<sup>7)</sup> A. Kowalewsky, Biol. Centralbl. **9**, 33 (1889).

<sup>8)</sup> L. Cuénot, Arch. de Biol. **12**, 683 (1892) und spätere Arbeiten.

<sup>9)</sup> S. J. Metalnikoff, Mitteil. a. d. zool. Stat. zu Neapel **13**, 440 (1899).

<sup>10)</sup> P. Emeljanenko, Zeitschr. f. Biol. **53**, 232 (1910); **58**, 81 (1912).

<sup>11)</sup> O. Cohnheim, Zeitschr. f. physiol. Chemie **80**, 95 (1912).

<sup>12)</sup> M. Nußbaum, Archiv f. d. ges. Physiol. **16**, 139 (1878); **17**, 580 (1878).

<sup>13)</sup> A. P. Beddard, Journ. of Physiol. **28**, 20 (1902).

<sup>14)</sup> H. Dreser, Zeitschr. f. Biol. **21**, 61 (1885).

<sup>15)</sup> A. Gurwitsch, Archiv f. d. ges. Physiol. **91**, 93 (1902).

<sup>16)</sup> R. Höber u. A. Königsberg, Archiv f. d. ges. Physiol. **108**, 323 (1905). — R. Höber u. F. Kempner, Biochem. Zeitschr. **11**, 105 (1908); **20**, 56 (1909).

gelangt nach Zeller<sup>1)</sup> auch in Haut- und Speicheldrüsen, sowie im Pankreas zur Abscheidung. Gegenüber anderen Farbstoffen wird die Froschniere durch Indigocarmin auffallend schlecht gefärbt. Derselbe ist darum zum Studium der feineren Verhältnisse von Aufnahme und Ausscheidung durch die Nierenzellen ungeeignet. Jedenfalls aber erfolgt Aufnahme und Ausscheidung auch des Indigocarmins, wie dies beim Carmin und Toluidinblau beschrieben wurde, durch Vakuolen (Gurwitsch). Basler beobachtete Unterschiede zwischen natürlichem und synthetischem Indigocarmin am Frosche. Namentlich bei letzterem Präparate zeigte sich schwache Färbung der Niere und des Harns, dagegen besonders starke Färbung der Galle. Archarow<sup>2)</sup> bestimmte an Fröschen die Resorptionsgeschwindigkeit für Indigocarmin unter verschiedenen Bedingungen (Fixierung, Abkühlung, Erwärmung, Ausschneiden der Lymphherzen, Zerstörung des Rückenmarks, Curarisierung) und fand dabei weitgehende Unterschiede.

Das Verhalten des Indigocarmins am Warmblüter wurde, wie das des Carmins, zuerst von Chrzonszczewsky<sup>3)</sup> genauer untersucht, nachdem schon früher Tiedemann und Gmelin<sup>4)</sup> u. a. Übergang in den Harn beobachtet hatten. Heidenhain<sup>5)</sup> machte dann an diesem Produkte seine bekannten, für die Nierenphysiologie wichtigen Beobachtungen. Er injizierte Versuchstieren (Kaninchen, Hunden) so lange kaltgesättigte Lösung des reinen Farbstoffes intravenös, bis der ausgeschiedene Harn blau und die Conjunctiva merklich gefärbt war. Dazu waren bei Kaninchen 25—50 ccm, bei Hunden 50—75 ccm nötig. Es färbten sich außer der Conjunctiva Lymphe, Bindegewebe, glatte Muskulatur (z. B. Darm) usw. hellblau, die Niere schwarzblau „wie eine Pflaume“. Der Harn erschien oft so dunkel wie die injizierte Flüssigkeit. Die Niere ist das spezifische Ausscheidungsorgan für den Indigocarmin. Auch bei reichlichem Übergang des Farbstoffes in den Harn konnte ihn Heidenhain niemals in den Bowmanschen Kapseln, sondern nur in den Harnkanälchen auffinden. Trotz Aufhebung der Wasserabsonderung beim Versuchstier durch Trennung des Halsmarkes fand er nach intravenöser Injektion selbst geringer Farbstoffmengen schon nach wenigen Minuten die Epithelien der Tubuli contorti gebläut. Nach einer Stunde hatten sich die Epithelien wieder entbläut und das blaue Salz lag in fester Form, in Körnern oder Kryställchen, im Lumen der Harnkanälchen ausgeschieden, und zwar nur in den gewundenen Kanälchen der Rinde und den breiten Schleifenschenkeln.

Heidenhain gegenüber hat schon Runeberg<sup>6)</sup> hervorgehoben, daß eine verdünnte und darum durch ihre Farbe nicht auffällige Farblösung aus dem Glomerulus filtriert werden könne, die Färbung aber erst nach Rückresorption des Wassers in den Harnkanälchen deutlich werde. Daß tatsächlich Farbstoff durch die Gefäßschlingen in die Bowmanschen Kapseln treten kann und im Kapselraum unter Umständen in Krystallform abgelagert wird, hat experimentell Pautynski<sup>7)</sup> in Versuchen an Kaninchen und Hunden gezeigt.

<sup>1)</sup> A. Zeller, Virchows Archiv **73**, 257 (1878).

<sup>2)</sup> J. Archarow, Archiv f. (Anat. u.) Physiol. 1887, S. 377.

<sup>3)</sup> N. Chrzonszczewsky, Zentralbl. f. med. Wissensch. 1864, S. 593. — Virchows Archiv **35**, 153 (1866).

<sup>4)</sup> Vgl. Dr. Wöhler, Tiedemanns Zeitschr. f. Physiol. **1**, 290 (1824).

<sup>5)</sup> R. Heidenhain, Archiv f. mikr. Anat. **10**, 1 (1874). — Archiv f. d. ges. Physiol. **9**, 1 (1874). — L. Hermanns Handbuch d. Physiol., Leipzig **5** (I) 347 (1883).

<sup>6)</sup> J. W. Runeberg, Deutsches Archiv f. klin. Med. **23**, 51 (1879).

<sup>7)</sup> J. F. Pautynski, Virchows Archiv **79**, 393 (1880).

Auch Henschen<sup>1)</sup> hat dieselbe Beobachtung machen können. Grützner<sup>2)</sup> suchte später zu zeigen, daß Resultate wie die von Pautynski und Henschen nur bei tiefem Blutdruck oder zu rascher Injektion großer Farbstoffmengen und dadurch bedingter Alteration der Gefäßwand zur Beobachtung gelangen, daß dagegen unter physiologischen Verhältnissen kein Farbstoff durch den Glomerulus tritt. Sobieranski<sup>3)</sup> hat die Farbstoffversuche von Heidenhain wieder aufgenommen und konnte bei Einhaltung derselben Bedingungen, wie sie Heidenhain angibt, dasselbe Verhalten des Indigocarmins in der Niere beobachten: die Glomeruli frei von Farbstoff, die Tubuli contorti blau gefärbt, hauptsächlich die Kerne<sup>4)</sup>, und weiter im Lumen der Tubuli recti den Farbstoff körnig-krystallinisch ausgeschieden. Unter anderen Bedingungen, z. B. bei Steigerung der Harnkonzentration bei Hunden, konnte Sobieranski auch Blaufärbung der Glomeruli erzielen, während er anderseits bei gesteigerter Harnflut (beim Hunde durch Coffein) keine Färbung der Epithelkerne der Tubuli contorti und nur in wenigen Harnkanälchen im Lumen Farbstoffniederschläge beobachtete. Den Färbungen am intakten Tier entsprechende Befunde erhielten Jacoby und Sobieranski<sup>5)</sup> in Versuchen an der künstlich durchbluteten Niere. Was durch die neuesten Untersuchungen von Aschoff und Suzuki<sup>6)</sup> über die Ausscheidung des Carmins (s. d.) in der Niere gezeigt wurde, dürfte, trotz des färberisch im Organismus zum Teil verschiedenen Verhaltens des Indigocarmins, auch für dieses gelten. Die Hauptmenge des Farbstoffes wird, entsprechend der Anschauung von Heidenhain, von den Epithelien der Tubuli contorti in die Harnkanälchen sezerniert. Ein anderer Teil gelangt normal als stark verdünntes Filtrat aus dem Glomerulus in die Bowmansche Kapsel. Daß beim Indigocarmine weniger leicht Färbung des Glomerulus zustande kommt als beim Carmin, dürfte auf seine Reduzierbarkeit im Organismus zurückzuführen sein, ein Vorgang, der bei Versuchen um so mehr die sichtbare Lokalisation beeinträchtigt, je verdünnter die zur Ausscheidung gelangende Lösung ist. In dieser Weise erklärte schon Sobieranski den Färbungsunterschied zwischen Carmin und Indigo. Shafer<sup>7)</sup> dagegen bezweifelt die Indigoreduktion im Tierkörper. Die Beeinflussung der Farbstoffausscheidung durch Säure, Alkali und Salze hat Schwarz<sup>8)</sup> verfolgt.

Indigocarmine ist wegen seines leichten Übergangs in den Harn am Menschen zur funktionellen Nierendiagnostik verwandt worden. Voelcker und Joseph<sup>9)</sup> injizierten Dosen von meist 50—100 mg (in 2—4 proz. Lösung) in die Glutäalmuskulatur. Die Farbstoffausscheidung begann wenige Minuten nach der Injektion, erreichte nach obigen Dosen in 30 Minuten ihren Höhepunkt und nach 2 Stunden war die Hauptmenge des Farbstoffes wieder ausgeschieden. Ob und wieviel Indigocarmine im Harn in reduzierter Form ausgeschieden wird, ist weder aus dieser Publikation über Versuche am Menschen noch aus den früher erwähnten Tierversuchen zu ersehen. Bemerkenswert ist die Beobach-

<sup>1)</sup> S. H. Henschen, Akademisk afhandling Stockholm 1879; zit. nach Grützner.

<sup>2)</sup> P. Grützner, Arch. f. d. ges. Physiol. **24**, 441 (1881).

<sup>3)</sup> W. v. Sobieranski, Archiv f. experim. Pathol. u. Pharmakol. **35**, 145 (1895).

<sup>4)</sup> Die Färbung der Kerne ist wohl eine postvitale Erscheinung.

<sup>5)</sup> C. Jacoby u. W. v. Sobieranski, Archiv f. experim. Pathol. u. Pharmakol. **29**, 25 (1892).

<sup>6)</sup> T. Suzuki, Zur Morphologie der Nierensekretion. Jena 1912.

<sup>7)</sup> G. D. Shafer, Amer. Journ. of Physiol. **22**, 335 (1908).

<sup>8)</sup> O. Schwarz, Arch. f. d. ges. Physiol. **153**, 87 (1913).

<sup>9)</sup> F. Voelcker u. E. Joseph, Münch. med. Wochenschr. 1903, S. 2081.



tung von Kapsammer und von Seelig<sup>1)</sup>, daß die Phlorrhizinglykosurie durch subcutane Indigocarmininjektion unterdrückt wird.

Neben der Niere scheidet die Leber den Farbstoff in reichlicher Menge aus, wie dies schon Chrzonszczewsky an Säugetieren, Nußbaum am Frosch gezeigt hat. Die Galle der injizierten Tiere wird stark blau. Auch vom gesunden Menschen wird der Farbstoff bei verschiedener Zuführung in der Galle ausgeschieden. Indigocarmin findet darum neuerdings zur Leberfunktionsprüfung<sup>2)</sup> Verwendung.

Im Speichel konnte Heidenhain den Farbstoff nicht beobachten. Hingegen sah Grützner<sup>3)</sup> bei einer tief narkotisierten Katze nach großem Blutverlust bei Sympathicusreizung Ausfließen blauen Speichels aus dem Ductus Stenonianus. Diese Erscheinung ist aber nach Grützner eine abnorme. Zerner<sup>4)</sup> fand gefärbten Speichel am curarisierten Hunde bei Nervenreizung. Eckhard<sup>5)</sup> sah im Versuch am Hunde zeitweise Sekretion gefärbten Speichels, nicht dagegen bei einem Schafe. Nach Krause<sup>6)</sup> wird Indigocarmin von Hunden nach intravenöser Injektion großer Dosen (bis 300 cem gesättigter Lösung für Hunde von 3—4 kg) erst dann aus den mit Pilocarpin oder Nervenreizung zur Tätigkeit angeregten Speicheldrüsen ausgeschieden, wenn in der Ausscheidung durch Niere und Leber „eine gewisse Ermüdung“ eingetreten ist.

Übergang von Indigocarmin ins Zentralnervensystem scheint nicht beobachtet zu sein, ist auch, wie für andere Farbstoffsulfosäuren, nur bei geschädigtem Plexus chorioideus zu erwarten. Entsprechendes gilt für den Übergang des Farbstoffes auf den Foetus. Beobachtungen in letzterer Richtung liegen von Cohnstein und Zuntz<sup>7)</sup> vor.

Über die Verteilung und Aufnahme des Indigocarmins im Tierkörper sei noch nachgetragen, daß es an jungen Tauben nach Strelzoff<sup>8)</sup>, wie das Alizarin (s. d.), Knochenfärbung hervorruft, während Gerlach<sup>9)</sup> an Fröschen nur Knorpel-, keine Knochenfärbung erzielen konnte. Weitere zahlreiche Arbeiten über die Verteilung des Indigocarmins im Tierkörper rühren von Arnold<sup>10)</sup> und seinen Schülern her. Die vitale Färbung des Auges durch den Farbstoff hat Schreiber<sup>11)</sup> untersucht. Von der menschlichen und tierischen Haut soll Indigocarmin nach Chrzonszczewsky<sup>12)</sup> resorbiert werden. Kolloidaler Indigo, Kaninchen intravenös injiziert, wird nach Oelze<sup>13)</sup> durch Leber und Milz aus dem Kreislauf herausgefangen.

<sup>1)</sup> A. Seelig, Zeitschr. f. Urologie 2, 607 (1908).

<sup>2)</sup> Lepehne, Münch. med. Wochenschr. 1922, S. 342. — E. Hesse u. A. Havemann, Klin. Wochenschr. 1922, S. 2556.

<sup>3)</sup> P. Grützner, l. c. S. 450.

<sup>4)</sup> Th. Zerner, Wiener med. Jahrbücher 1886, S. 191; Zentralbl. f. d. med. Wissensch. 1886, S. 578.

<sup>5)</sup> C. Eckhard, Beiträge z. Physiol. (C. Ludwig gewidmet). Leipzig 1887. S. 13.

<sup>6)</sup> R. Krause, Archiv f. mikroskop. Anat. 59, 409 (1902).

<sup>7)</sup> J. Cohnstein und N. Zuntz, Arch. f. d. ges. Physiol. 42, 378 (1888).

<sup>8)</sup> Dr. Strelzoff, Zentralbl. f. d. med. Wissensch. 1873, S. 737.

<sup>9)</sup> L. Gerlach, Zentralbl. f. d. med. Wissensch. 1875, S. 817.

<sup>10)</sup> J. Arnold, Virchows Archiv 73, 123 (1878); 71, 1 (1877) u. a. m.

<sup>11)</sup> L. Schreiber, Arch. f. Ophthalmol. 58, 343 (1904).

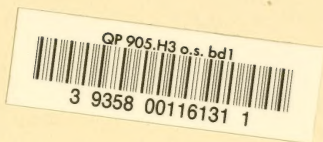
<sup>12)</sup> N. Chrzonszczewsky, Berl. klin. Wochenschr. 1870, S. 378.

<sup>13)</sup> F. W. Oelze, Arch. f. (Anat. u.) Physiol. 1914, S. 520.









QP

905

H3

o.s.

bd. 1

Handbuch der experimentellen Pharmakologie.

Berlin, Springer, 1923-1935.

116131

CHEM BLDG

QP 905.H3 o.s. bd1



3 9358 00116131 1